

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Facultad de Medicina

Departamento de Psiquiatría

**FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES
PSIQUIÁTRICOS INGRESADOS**

TESIS DOCTORAL

María del Rosario de Arce Cerdón

Director:

DR. ENRIQUE BACA-GARCÍA

1	INTRODUCCIÓN	7
1.1	PREVALENCIA DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA EN LA COMUNIDAD	10
1.1.1	Hipotiroidismo	10
1.1.1.1	Hipotiroidismo subclínico	11
1.1.2	Hipertiroidismo	12
1.1.2.1	Hipertiroidismo subclínico	12
1.1.3	Autoinmunidad tiroidea.....	13
1.2	BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	13
1.3	PRUEBAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA	15
1.4	PATOLOGIA PSIQUIATRICA Y LAS ALTERACIONES TIROIDEAS:	
	ESTADO DE LA CUESTION.	17
1.4.1	Patología neuropsiquiátrica en el hipotiroidismo	18
1.4.1.1	Síntomas psicóticos en el hipotiroidismo	22
1.4.1.2	Deterioro cognitivo y demencia en el hipotiroidismo.....	24
1.4.1.3	Síntomas afectivos en el hipotiroidismo	28
1.4.1.4	Respuesta de los síntomas neuropsiquiátricos al tratamiento tiroideo	29
1.4.2	Patología neuropsiquiátrica en el hipertiroidismo	30
1.4.2.1	Síntomas psicóticos en el hipertiroidismo	32
1.4.2.2	Deterioro cognitivo en el hipertiroidismo.....	35
1.4.2.3	Síntomas de ansiedad en el hipertiroidismo.....	36
1.4.2.4	Síntomas afectivos en el hipertiroidismo	41
1.4.2.5	Respuesta de los síntomas neuropsiquiátricos al tratamiento tiroideo	43
1.4.2.6	Patología neuropsiquiátrica en el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas	44
1.4.3	Patología neuropsiquiátrica y autoinmunidad tiroidea	45
1.4.4	Función tiroidea en las enfermedades mentales	47
1.4.4.1	Alteraciones tiroideas en los trastornos afectivos	47
1.4.4.2	Alteraciones tiroideas en las psicosis.....	54
1.4.4.3	Alteraciones tiroideas en los trastornos de ansiedad.....	56

1.4.5	Tiroides y tratamiento psiquiátrico	57
1.4.5.1	Efectos del tratamiento con litio sobre la función tiroidea	57
1.4.5.2	Efectos de otros tratamientos psiquiátricos sobre la función tiroidea	59
1.4.5.3	Hormonas tiroideas y TRH en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas	63
1.5	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ALTERACIONES	
	NEUROPSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS CON TRASTORNOS DEL TIROIDES..	66
1.5.1	Tiroides y sistema nervioso	66
1.5.1.1	Alteraciones en la perfusión cerebral	66
1.5.1.2	Alteraciones electrofisiológicas	70
1.5.1.3	Tiroides y neurotransmisión.....	71
1.5.2	Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con el hipotiroidismo	72
1.5.2	Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con el hipertiroidismo	75
1.5.3	Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con los trastornos de autoinmunidad tiroidea	77
2	OBJETIVOS E HIPÓTESIS	79
3	MATERIAL Y MÉTODOS	81
3.1	DISEÑO	81
3.2	DESCRIPCIÓN POBLACIÓN	81
3.3	MUESTRA	84
3.3.1	Criterios de inclusión-exclusión muestral.....	84
3.3.2	Criterios de inclusión-exclusión grupo de control	84
3.3.3	Procedimiento muestral	84
3.3.4	Consideraciones éticas.....	85
3.3.5	Determinaciones hormonales.....	85
3.3.5.1	ARCHITECT TSH.....	86
3.3.5.2	ARCHITECT T4 libre	88

3.3.6	Análisis de costes directos y estudio de efectividad del screening.....	90
3.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	92
3.4.1	Procesamiento de datos	92
3.4.2	Contraste de hipótesis.....	92
4	RESULTADOS.....	95
4.1	DESCRIPCIÓN MUESTRAL	95
4.2	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.....	97
4.3	DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS.....	100
4.4	ESTIMACIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS.....	101
4.5	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A ALTERACIONES TIROIDES	103
4.5.1	Servicio de procedencia	103
4.5.2	Sexo.....	103
4.5.3	Edad	104
4.5.4	Diagnóstico	105
4.6	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	108
4.7	RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE COSTES DIRECTOS Y DEL ESTUDIO DE EFECTIVIDAD DEL SCREENING.....	109
5	DISCUSIÓN.....	113
5.1	REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA	113
5.2	PRINCIPALES HALLAZGOS	115
5.2.1	Refutación de las hipótesis	117
5.2.1.1	Hipótesis Principal: La prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes psiquiátricos ingresados en unidades de estancia breve de hospitales generales supera el 10%.....	117
5.2.1.2	Hipótesis secundaria: Es pertinente que el examen de la función tiroidea sea un procedimiento incluido en el protocolo de ingreso de cualquier paciente psiquiátrico.....	117
5.2.2	Trascendencia: para el conocimiento, clínica y preventiva	138

5.3	LIMITACIONES.....	138
5.3.1	Metodológicas	138
5.3.1.1	Pacientes incluidos y excluidos.....	138
5.3.1.2	Sesgos	139
5.4	SUGERENCIAS PARA EL DISEÑO DE NUEVOS ESTUDIOS.....	140
6	CONCLUSIONES.....	143
7	BIBLIOGRAFÍA.....	145
8	ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES	189

1 INTRODUCCIÓN

La frecuente comorbilidad que existe entre los trastornos psiquiátricos y las enfermedades somáticas es un hecho epidemiológicamente contrastado. Los trastornos endocrinos son una de las causas físicas más frecuentes que producen trastornos psiquiátricos aparentemente primarios (Popkin & Mackenzie 1980; Hall 1981; Lavis 1981).

Numerosos estudios han observado niveles importantes de comorbilidad psiquiátrica en varios trastornos endocrinos (Sonino & Fava 1998; Sonino y cols 2004;). En un estudio de Sonino y cols (2004) con 146 pacientes consecutivos de una clínica de endocrinología (39 de ellos con trastornos del tiroides) se observó que el 81% de los pacientes presentaban al menos un diagnóstico psiquiátrico. Los trastornos más frecuentes fueron el trastorno de ansiedad generalizada (29%), la depresión mayor (26%), el humor irritable (46%), la desmoralización (34%) y la somatización persistente (21%). Estas prevalencias eran mucho mayores que las observadas en la población hospitalaria o en atención primaria.

La patología orgánica ha sido clásicamente considerada un factor desencadenante o agravante de la enfermedad mental (Hall y cols. 1981). En este trabajo se encontraron alteraciones endocrinas en el 17% de los pacientes en el momento de la admisión en un servicio de hospitalización psiquiátrica. Estas alteraciones suponían el 36% de todas las causas orgánicas susceptibles de producir síntomas psiquiátricos.

Estos datos, ya clásicos como acabamos de decir, indican que el estudio de la relación entre la fisiología y la patología tiroidea y las enfermedades mentales ha sido una preocupación constante en prácticamente todo el siglo pasado. En la actualidad los estudios

que a continuación reseñaremos, nos dicen que el problema lejos de estar totalmente aclarado presenta aspectos y factores necesitados de más investigación.

La recomendación de efectuar, sistemáticamente o no, pruebas de función tiroidea en los pacientes psiquiátricos sigue teniendo apoyos y detractores según los estudios consultados en la literatura reciente. Así, se ha encontrado alta comorbilidad entre patología afectiva y tiroidea, sobre todo en pacientes bipolares cicladores rápidos (Mc Larty y cols 1978; Carney 1981; Fergusson y cols. 1986; Bannister y cols. 1987; White y cols. 1988, 1989) y se aconseja el estudio tiroideo en pacientes con antecedentes familiares de patología tiroidea y en los tratados con litio, así como en las personas de edad superior a 65 años, sobre todo con déficit cognitivo crónico (Bahemuka & Hodkinson 1975; Henschke & Pain 1977) o delirium (Tonks 1964; Olivarius & Roder 1970).

En contrapartida, otros autores como Carney y cols. (1981) consideran que la patología tiroidea, al margen de los hallazgos de anormalidades analíticas, no es un factor determinante en la alteración psiquiátrica; del trabajo llevado a cabo por Ordas y Labbate (1995) en pacientes deprimidos, se sugiere que no es rentable la valoración analítica tiroidea en estos enfermos y afirmaban que los trastornos tiroideos “per se” son muy raramente un factor etiológico de la depresión mayor. Otros dos estudios con un total de 366 pacientes deprimidos ambulatorios, fueron minuciosamente estudiados buscando alteraciones tiroideas (Briggs y cols. 1993 y Fava y cols. 1995); estos autores concluyeron que la baja incidencia de alteraciones tiroideas- TSH aumentadas en un 2% y un 2,6% respectivamente- no justificaba el análisis tiroideo rutinario. Las discrepancias se hacen más ostensibles si se analizan las diferencias encontradas entre estudios antiguos y recientes de la relación entre psicosis e hiper/ hipofunción tiroidea. Así en las revisiones más antiguas de la literatura, el índice de psicosis encontrado en el mixedema era del 50% mientras que en las actuales se sitúa entre el 5% y el 15% (Hall y cols. 1981).

Sucede de forma similar en el hipertiroidismo donde la prevalencia de psicosis varía según las épocas y según los métodos de detección empleados. Litz y Whitehorn (1949), estudiando la población tirotóxica de una clínica ambulatoria obtienen el 20% de prevalencia de psicosis. Bluestone (1957) y Bursten (1961), revisando una gran muestra de población asilar psiquiátrica encuentran una asociación no mayor al 1%. Como puede verse, estas diferencias apuntan a una mayor asociación en las investigaciones más antiguas que son corregidas a la baja por las más recientes.

La asociación encontrada ha servido para que algunos autores defiendan la actitud de solicitar baterías de pruebas complementarias de forma rutinaria al ingreso psiquiátrico (Hall y cols. 1981), aunque muchos otros defienden la historia clínica minuciosa y dejan en segundo lugar el screening de laboratorio, considerando que se ha hecho abuso del mismo (Mc Intyre y Romano 1977; Ferguson y cols.1986; White y Barraclough 1989; Sheline y Kehr 1990; Anfison y Katohl 1992).

Por todo lo anterior, la importancia de reconocer las disfunciones tiroideas en la población psiquiátrica, hasta qué punto y por qué mecanismos contribuye ésta a la morbilidad en los pacientes ingresados, y en que medida está justificado un screening tiroideo ha sido motivo de numerosas investigaciones y de recomendaciones diversas.

En este trabajo, presentado para optar al título de Doctor en Medicina, revisaremos el estado actual de la cuestión para después centrarnos en el estudio de la prevalencia de las patologías tiroideas en una muestra asistencial concreta: los pacientes ingresados en una unidad de hospitalización breve de un hospital general.

1.1 PREVALENCIA DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA EN LA COMUNIDAD

1.1.1 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la más común de las disfunciones tiroideas, es un trastorno progresivo y graduado según su severidad, variando desde formas leves en las que la única alteración se refleja en los datos analíticos de laboratorio, hasta casos severos en los que los síntomas se extienden amenazando la vida, como en los casos de coma mixedematoso. El 95% de los hipotiroidismos son de causa primaria, por afectación de la glándula tiroidea. El hipotiroidismo es endémico en las regiones con déficit de yodo, pero también es prevalente en zonas sin carencias del mismo. La prevalencia de los trastornos tiroideos fue evaluada en el “*Whickham Survey*”, un estudio de casi 3000 adultos aleatorizado y seleccionado entre la población general que fueron evaluados entre 1972 y 1974 y veinte años después (Tunbridge y cols. 1977; Vanderpump y cols. 1995). Los resultados más llamativos de este estudio fueron la alta prevalencia de anticuerpos antimicrosomales (10.3% en mujeres y 1% en hombres), hipotiroidismo sintomático (1.8% en mujeres y 1% en hombres), e hipotiroidismo subclínico (7.5% en mujeres y 2.8% en hombres) apoyando claramente la predominancia femenina.

En la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), una encuesta poblacional de 17.353 personas mayores de 12 años que representa a la población de EEUU, la prevalencia del hipotiroidismo era del 4.6% (0.3% clínico y 4.3 subclínico). (Hollowell y cols., 2002). La prevalencia del hipotiroidismo era mayor en las mujeres (5.8%) que en los hombres (3.4%).

Tabla 1. Grados del hipotiroidismo

Grado	Hipotiroidismo	FTI	TSH basal	TSH sérica tras TRH	Signos y síntomas
I	Declarado	Baja	Alta	Aumentada	Múltiples
II	Moderado	Normal	Alta	Aumentada	Uno o más
III	Subclínico	Normal	Un poco alta	Aumentada	Ninguno
IV	Tiroiditis asintomática	Normal	Normal	Normal	Anticuerpos antitiroideos

1.1.1.1 Hipotiroidismo subclínico

Los términos hipotiroidismo subclínico y fallo tiroideo leve se refieren a aquellos pacientes con niveles altos (Helfland & Redfern, 1998; McDermott & Ridgway, 2001) de hormona estimulante del tiroides (TSH) y niveles normales de T4 libre. El hipotiroidismo subclínico es común, especialmente en mujeres de edad avanzada (Hollowell y cols, 2002; Canaris y cols 2000; Helfland & Redfern, 1998; Wang & Crapo 1997; Helfland & Crapo 1990; Kung & Janus, 1996; Rivolta y cols 1999; Tunbridge y cols 1977). En la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), una encuesta poblacional de 17.353 personas mayores de 12 años que representa a la población de EEUU, la prevalencia del hipotiroidismo subclínico era del 4.3%. La prevalencia era del 5.8% en mujeres blancas no hispanas; del 1.2% en mujeres negras; y del 5.3% en mujeres de origen mexicano. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico era del 3.4% en hombres de raza caucásica, del 1.8% en negros, y del 2.4 % en hombres de origen mexicano (Hollowell y cols, 2002;). En la *Whickham Survey* se observó una prevalencia del

hipotiroidismo subclínico del 7.5% en mujeres y del 2.8% en hombres. Por grupos de edad, la prevalencia era del 4% al 5.7% en mujeres entre 18 y 44 años, del 8% al 10% en mujeres entre 45 y 74 años, y del 17.4% en mujeres mayores de 75 años. En hombres, la prevalencia estaba entre el 1.6% y el 3.5% entre 18 y 64 años, y aumentaba hasta el 6.9% en el grupo de 65 a 74 años.

1.1.2 Hipertiroidismo

Los pacientes con hipertiroidismo franco tienen niveles indetectables de TSH y niveles elevados de tiroxina libre o triyodotironina libre (Helfland & Redfern, 1998). En la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), una encuesta poblacional de 17.353 personas mayores de 12 años que representa a la población de EEUU, la prevalencia del hipertiroidismo franco era del 0.5%. Tunbridge y cols. (1977), en el estudio *Whickham Survey*, observaron una prevalencia del hipertiroidismo del 1.9% en mujeres y del 1.6% en hombres. En un estudio retrospectivo en Tayside (Escocia), se observaron prevalencias del hipertiroidismo de entre el 1.8% en 1993 y el 2.2% en 1996 (Flynn y cols, 2004).

1.1.2.1 Hipertiroidismo subclínico

El término *hipertiroidismo subclínico* describe aquellas condiciones médicas caracterizadas por niveles bajos (Helfand, 2004) o indetectables (Helfland & Redfern, 1998) de hormona estimulante del tiroides (TSH) y niveles normales de hormonas tiroideas libres circulantes (T3 y T4). El hipertiroidismo subclínico tiene las mismas causas que el hipertiroidismo franco, incluyendo, entre otras, el exceso de L-tiroxina, la enfermedad de Graves, el bocio multinodular y el nódulo tiroideo solitario (Helfand, 2004). La prevalencia del hipertiroidismo subclínico se ha estimado en torno al 1% (IC 95%, 0.4% a 1.7%) en hombres mayores de 60 años y alrededor del 1.5% (IC 95%, 0.8% a 2.5%) en

mujeres mayores de 60 años (Helfand & Redfern, 1998). En los estudios de *screening*, la tasa anual de progresión a hipertiroidismo franco es del 0% en hombres y del 1.5% en mujeres (Brochmann y cols, 1988; Parle y cols, 1991; Sundbeck y cols, 1991).

1.1.3 Autoinmunidad tiroidea

La tasa de anticuerpos antitiroideos en la población general varía según la técnica utilizada y el punto de corte desde el cual se consideran positivas las concentraciones de anticuerpos (Haggerty y cols 1990). Por otro lado, la predisposición a la autoinmunidad tiroidea se ve afectada por la edad, el género, la etnia y la localización (Haggerty y cols. 1990). La prevalencia de anticuerpos antitiroideos en la población general ronda el 5% según el estudio Tunbridge y cols (1981) realizado mediante hemaglutinación en una comunidad inglesa (1-2% de los hombres, el 3-7% de las mujeres, y el 2-5% de hombres y mujeres combinados). Estos datos se repiten prácticamente en el estudio de Tunbridge & Caldwell de 1991 (5%). Sin embargo, en población con trastornos afectivos, la prevalencia es mucho más alta variando entre el 6.9% y el 20% según estudios. La presencia de anticuerpos antitiroideos es también más prevalente en otras patologías psiquiátricas y sobre todo en los cuadros mixtos de los trastornos bipolares donde sube hasta el 33% según el estudio de Prange y cols. de 1990.

1.2 BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las principales hormonas del eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT) son la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), siendo esta última la biológicamente más potente. Aunque ambas se liberan desde la glándula tiroidea, cerca del 90% de la T3 circulante deriva de la T4 por monodeyodinación, principalmente en el hígado, riñón y otros tejidos, por acción de la enzima 5'-deyodinasa tipo I (5'D-I).

En el suero, más del 95,5% de T4 y T3 están ligadas a proteínas (globulina ligada a tiroxina-TBG, albúmina y tiroxina ligada a prealbúmina-TBPA) dejando menos del 0,5% de T4 y T3 libre y biológicamente activa (Larsen & Ingbar 1992). Alteraciones en la deiodinación o en la concentración de proteínas plasmáticas por enfermedades hepáticas, caquexia o patologías crónicas pueden tener como resultado afectaciones de la economía tiroidea (Israel & Orrego 1984).

La biosíntesis y liberación de T4 y T3 desde el tiroides están controladas primariamente por la hormona tirotrópica de la pituitaria anterior (TSH). Por otra parte la biosíntesis y liberación de TSH está mediada principalmente por el tripéptido TRH (hormona liberadora de tirotrópica). La TRH se libera directamente en el sistema venoso portal que conecta el hipotálamo y la glándula pituitaria desde las neuronas hipotalámicas que se originan en el núcleo paraventricular.

La TRH estimula también la liberación de prolactina desde las células lactotróficas pituitarias. El control homeostático dentro del eje HPT se asegura por un mecanismo de retroalimentación negativo por la T4 y la T3 en las células tirotrópicas, conduciendo a una disminución de la síntesis y liberación de la TSH. Las hormonas tiroideas también pueden reducir selectivamente la biosíntesis de TRH en el hipotálamo, aportando otro mecanismo de regulación. (Segerson y cols. 1987). Por último, muchos otros neurotransmisores y hormonas fuera del eje HPT afectan a la liberación de TSH y TRH (Morley 1981).

Una importante cantidad de trabajos confirma el papel de neuroregulación de las hormonas tiroideas y el mecanismo homeostático por el cual las concentraciones intracelulares de T3 están enzimáticamente mantenidas dentro de estrechos límites (Leonard 1990).

1.3 PRUEBAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

El eje HPT se puede evaluar midiendo las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas, la T3 libre y la T4 libre. Si hay dudas o los resultados pueden ser ambiguos, es necesario evaluar la concentración sérica de TSH. La actividad del eje HPT tiene un ritmo circadiano: la secreción de TSH disminuye a lo largo de la tarde, presentando su nivel más bajo al comienzo de la noche y comienza a subir de nuevo en la última parte de la noche, alcanzando su máximo en las primeras horas de la mañana.

La medida que mejor discrimina el estado de la función tiroidea es la determinación de la TSH. Si su rango es normal, no se necesita ninguna otra prueba. Si la TSH es anormal, baja o alta, se precisa la determinación de la T4 libre. La medida de T3 no es útil por sus rápidas fluctuaciones que pueden reflejar implicación de factores no tiroideos.

La estimulación del eje HPT con TRH exógena se ha usado solo en el campo de la investigación psiquiátrica; entre el 25%-30% de los pacientes deprimidos tienen una respuesta aplanada a la TRH (Joffe & Levitt 1993). Sin embargo este es un hallazgo que se da en otras enfermedades psiquiátricas y por el momento no tiene una aplicación en la psiquiatría clínica.

La concentración de T4 sérica total se ve influida fuertemente por las proteínas ligadoras de hormonas tiroideas, y, por tanto, es la medida que refleja en menor medida el estado tiroideo global. La T3 suele ser considerada la hormona activa, pero la T3 total está sujeta a la misma influencia por parte de las proteínas ligadoras. La TSH sérica como ya he señalado es el mejor marcador global putativo de la disponibilidad periférica de hormonas tiroideas; niveles más altos de TSH se asocian a menor disponibilidad de hormona tiroidea (Marangell y cols 1997b).

Tabla 2. Valores normales de las hormonas tiroideas-pituitarias

Hormona	Valores normales	Comentarios
Tiroxina (T4)	5-10 microg/dL	Incluye T4 ligada a proteínas
Tiroxina libre (T4L)	0.9-1.9 ng/dL	
TSH	0.4-4.6 microU/mL	Ritmo diurno
Triyodotironina	88-162 ng/dL	Incluye T3 ligada a proteínas
Triyodotironina libre (T3L)	250-550 pg/dL	

En cualquier caso hay que recordar que la presencia de alteraciones en la normalidad de las pruebas funcionales tiroideas no significa necesariamente que haya patología tiroidea. La existencia de otros trastornos somáticos o la toma de medicación pueden producir dichas alteraciones en ausencia de una verdadera patología endocrina (Siddiqui 1978).

1.4 PATOLOGIA PSIQUIATRICA Y LAS ALTERACIONES TIROIDEAS: ESTADO DE LA CUESTION.

La patología tiroidea en sus formas hipo e hiperfuncionantes está históricamente asociada con las alteraciones neuropsiquiátricas, como factor causal de las mismas y como consecuencia de dichas alteraciones. Desde hace casi 200 años se ha reconocido que la adecuada función tiroidea es un prerequisite indispensable para un correcto desarrollo del cerebro y del funcionamiento mental. La asociación entre la conducta y la función tiroidea fue ya anotada por Parry en 1825, el primero que atribuyó el bocio exoftálmico a un agudo estrés emocional. Tras él se sucedieron numerosos trabajos: Graves (1835) relacionó muchos de sus casos de hipertiroidismo con la histeria; Asher, en 1949, describió las manifestaciones típicas del mixedema y despertó la inquietud de detección de estos casos en los grandes asilos psiquiátricos; Lahey, en 1931, acuñó y describió el cuadro de apatía tirotóxica; Tonks (1964) estudió la incidencia de los trastornos mentales en los pacientes con hipotiroidismo, evaluando todos los pacientes ingresados en los hospitales Bethlem Royal y Maudsley entre 1951 y 1961, encontró 18 casos de enfermedad mental y comprobó que el tratamiento de la patología tiroidea revertía los síntomas mentales en un alto porcentaje de pacientes.

Estudios recientes también ponen de manifiesto que las patologías tiroideas siguen hoy en día asociadas a mayores riesgos de patología psiquiatría: Engum y colaboradores (2002) estudiaron una muestra de 30.593 individuos de la población general y observaron que aquéllos que tenían diagnóstico previo de trastornos del tiroides (hipo- o hipertiroidismo) o que presentaban consumo previo o actual de tiroxina, tenían un riesgo significativamente más elevado de sufrir ansiedad o depresión, incluso tras controlar el género y la edad.

Este sigue siendo, por tanto, un tema de actualidad en el que se mantienen muchas incógnitas por resolver. La investigación en esta área ha experimentado un importante desarrollo en los últimos 40 años acompañada por las mayores posibilidades que ha generado el desarrollo tecnológico y científico: ambos conjuntamente han permitido iluminar y profundizar en las complejas relaciones entre conducta, cerebro y tiroides. A nivel clínico disponemos de radioinmunoanálisis mucho más sensibles para medir las hormonas del eje hipotálamo-hipofisis-glandula tiroidea, disponemos de hormona tiroidea para su uso en los pacientes con trastornos del ánimo, los nuevos hallazgos de alteraciones de la respuesta de TSH a la estimulación con TRH en los trastornos del humor nos abren nuevos tratamientos y nuevas vías de conocimiento de esa interacción.

A continuación se revisarán el estado de conocimientos en cuanto a las alteraciones psiquiátricas observadas en las diferentes patologías tiroideas, para después analizar la función tiroidea y sus alteraciones en los diferentes trastornos psiquiátricos, acabando con una revisión acerca de las teorías e hipótesis que pretender explicar las relaciones entre ambas en el marco de nuestro cerebro.

1.4.1 Patología neuropsiquiátrica en el hipotiroidismo

Históricamente un numeroso grupo de autores ha descrito síntomas de disfunción mental como propios del hipotiroidismo: Gull (1874) en su descripción original del hipotiroidismo, describió cambios mentales lo mismo que Ord (1878) un poco más tarde, al acuñar el término mixedema. Savage (1880) informó del primer paciente con mixedema descubierto en un hospital psiquiátrico. Hadden (1882) también describió reacciones psiquiátricas en el mixedema. Algunos de los síntomas descritos con mayor frecuencia tanto en los trabajos clásicos (Committee of the Clinical Society of London 1888; Asher 1949; Miller 1952; Calvert y colaboradores 1954; Murray 1958; Bloomer 1959; Sanders 1962; Tonks 1964) como en otros más recientes (Whybrow y colaboradores 1969;

Beumont 1977; Granet & Kalman 1978; McGaffee 1981; Tachman & Guthrie 1984; Balldin y colaboradores 1987 ; Exley & O'Malley 1989; Chalk 1991; Whybrow 1991; Utiger 1995; Westphal 1997), incluyen letargia, lentitud mental, fallos de memoria, labilidad emocional, pérdida de la ambición y disminución del período de atención. Acompañando a estos síntomas pueden presentarse también irritabilidad, agorafobia y cuadros psicóticos con alucinaciones auditivas y visuales, delirios paranoides, demencia y manía que evaluaremos más adelante específicamente y donde se harán referencia a los trabajos considerados clásicos.

El mencionado trabajo de Whybrow y col. 1969 supuso un punto de inflexión en la metodología empleada en este tipo de investigaciones: revisaron la literatura existente sobre el estado mental de los pacientes con trastornos tiroideos y criticaron el hecho de que en la mayoría de los estudios, los autores se limitaban a presentar series de casos con hipo- o hipertiroidismo y trastornos psiquiátricos concurrentes, y no investigaban la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en muestras no seleccionadas de pacientes con patología tiroidea; la mayoría de los estudios publicados hasta esa fecha sobre la relación entre la función tiroidea y el estado mental entran dentro de las siguientes categorías:

- Factores psicógenos como precipitante de las alteraciones tiroideas, en especial de la tirotoxicosis.
- Función tiroidea en poblaciones psiquiátricas
- Cambios mentales en el hipotiroidismo
- Cambios mentales en el hipertiroidismo

Lo novedoso del planteamiento de estos autores era la selección de una muestra “no psiquiátrica” de pacientes con trastornos tiroideos, para intentar identificar las alteraciones mentales “típicas” de la patología tiroidea: Observaron que había un deterioro

de la función cognitiva, particularmente en los pacientes con hipotiroidismo, quienes no sólo sufrían una alteración subjetiva de la memoria reciente con confusión, sino que también tenían profundas dificultades con los tests psicológicos que requerían atención, abstracción y memoria. Cuando el hipotiroidismo era de larga evolución, el deterioro cerebral persistía incluso tras el tratamiento tiroideo. En el hipertiroidismo, el deterioro cognitivo era más leve y revertía al alcanzar el estado eutiroideo. En los pacientes hipotiroideos también se encontraban frecuentemente síntomas depresivos. Como grupo, los pacientes con hipotiroidismo diferían significativamente de los que sufrían hipertiroidismo. El grupo de hipertiroides tenía un nivel subjetivo de ansiedad elevado, que se reducía significativamente tras el tratamiento. También sufrían fatiga e irritabilidad, pero no euforia, y no se detectó ningún caso de hipomanía. En ninguno de los pacientes hipertiroides, que sufrían grandes alteraciones en sus funciones corporales, se detectó afecto depresivo. Esta disparidad del humor entre hipotiroideos e hipertiroides era muy notable. En ambos grupos se detectó un cierto grado de retraimiento social, más acusado en los hipotiroideos y que se achacó a los efectos de la enfermedad. Además la enfermedad física que padecían les producía una grave incapacidad, con cambios en la imagen corporal tanto en el hipo como en el hipertiroidismo. Los autores en sus conclusiones rechazaron que una simple reacción psicológica a la enfermedad pudiera explicar los casos de profunda depresión en pacientes con hipotiroidismo o las diferencias entre hipo- e hipertiroides.

Varios estudios (Gold y cols. 1982; Tárgum y cols. 1984 Calabrese & Gullege 1985; Haggerty y cols. 1986, 1993) han sugerido que el hipotiroidismo subclínico podría ser un factor de riesgo significativo para la depresión:

Haggerty y cols. (1993) observaron que, en una muestra de 31 sujetos reclutados en la comunidad, los individuos con hipotiroidismo subclínico (N=16) presentaban una

prevalencia significativamente mayor de depresiones previas (56% versus 20%) que los individuos con función tiroidea normal (N=15). Concluyeron que: 1) La elevada tasa de comorbilidad sugería que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían un mayor riesgo de sufrir trastornos afectivos; 2) El hecho de que la depresión no se hallara activamente presente en ninguno de los sujetos con hipotiroidismo subclínico en el momento en que se detectó el hipotiroidismo sugería que el hipotiroidismo subclínico no era una causa suficiente para producir una depresión, sino que más bien disminuye el umbral para el desarrollo de la depresión en respuesta a otros factores.

El grupo de Esposito y cols (1997) halló una prevalencia de depresión mayor del 75% en un grupo de pacientes mayores de 64 años con hipotiroidismo subclínico, comparado con un 15% en un grupo de controles eutiroideos emparejados. Similares resultados fueron descritos por Joffe & Levitt (1993).

Engum y cols., en el trabajo de población general al que nos referimos anteriormente, observaron que los pacientes con hipotiroidismo bioquímico en el momento del estudio tenían un riesgo significativamente menor de sufrir depresión y ansiedad que los pacientes eutiroideos. En este trabajo el tener un hipotiroidismo subclínico tampoco era un factor de riesgo para sufrir ansiedad y/o depresión, contradictorio a estudios anteriores.

Hay también una serie de trabajos que recogen casos clínicos aislados. Entre ellos están:

Ballidin y cols. (1987) publican el caso de una mujer con un trastorno esquizoafectivo y manía resistente al tratamiento que remitió tras el tratamiento con levotiroxina. Levitte (1993) describió el caso de un hombre con trastorno bipolar cuyos síntomas de hipomanía se resolvieron al iniciar el tratamiento con hormonas tiroideas. Mahendran (1999) publicó un artículo sobre una mujer con hipotiroidismo congénito

familiar cuyo primer episodio de hipomanía ocurrió en el seno de un hipotiroidismo severo, producido al interrumpir la toma de levotiroxina. Stowell & Barnhill (2005) publicaron recientemente un caso de manía aguda precipitada por hipotiroidismo secundario a una tiroiditis postparto.

Varios estudios han observado una mayor incidencia de hipotiroidismo en pacientes cicladores rápidos con trastorno bipolar que en pacientes bipolares no cicladores rápidos (Cowdry y cols 1983; Bauer y cols 1990). El tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina en los cicladores rápidos disminuye la gravedad y frecuencia de los episodios maníacos y depresivos, y la terapia con levotiroxina en altas dosis ha conseguido curar a cicladores rápidos refractarios al tratamiento en ausencia de deficiencias tiroideas detectables (Stancer & Persad 1982; Bauer & Whybrow 1990). Por todo esto, se ha sugerido que el hipotiroidismo podría inducir o contribuir a la inducción de la ciclación rápida en pacientes bipolares (Kusalic 1992).

1.4.1.1 Síntomas psicóticos en el hipotiroidismo

Como anunciábamos anteriormente las psicosis forman o pueden formar parte de las manifestaciones del hipotiroidismo; esta asociación se observa en los trabajos clásicos (White 1884; Committee of the Clinical Society of London 1888; Carter 1892; Whitwell 1892; Uyematsu 1920; Ziegler 1930; Karnosh & Scout 1935; Crowley 1940; Asher 1949; Miller 1952; Wiesel 1952; Chambers & Milne 1955; Calvert y cols 1954; Gregory 1956) y también en los más modernos (Malmquist & Kincannon 1960; Snyder 1961; Sanders 1962; Logothetis 1963; Tonks 1964; Hollender y cols 1965; Libow & Burell 1965; Easson 1966; Treadway 1967; Beumont 1977; Granet & Kalman 1978; McGaffee 1981; Tachman & Guthrie 1984; Chalk 1991; Dali-Gottfried & Luder 2000), aunque las cifras de prevalencia han disminuido notablemente desde, un 30%-50% de la población hipotiroidea que se daba

en los trabajos clásicos, hasta el 5%-15% (Hall 1983) que se da en la actualidad. Westphal (1997) apunta que este descenso podría deberse a la mejora en las pruebas de función tiroidea y su uso más rutinario en pacientes psiquiátricos, lo que permite un diagnóstico y tratamiento más temprano del hipotiroidismo y, por tanto, reduce la incidencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con hipotiroidismo.

Estos trastornos mentales fueron descritos como signos comunes del mixedema en 1888 por el Comité de la Sociedad Clínica de Londres. Las teorías acerca de qué tipo de psicosis era la propia de mixedema oscilan entre Wegener (1933) que afirmó que la psicosis en el mixedema es una psicosis sintomática del tipo de “reacción exógena” (*exogenic reaction type*), Asher que afirmaba que era una de las causas más importantes de psicosis orgánica y describió 14 casos de psicosis asociadas al mixedema (*locura mixedematosa*):

Diez de ellos fueron ingresados en hospitales psiquiátricos, y la mayoría se recuperaron completamente tras ser tratados con hormonas tiroideas. Discutió también la cuestión de si existía un tipo específico de psicosis que se asociaba con el mixedema. Asher menciona el trabajo de Akelaitis (1936), que sugirió tres teorías: 1) El mixedema produce un tipo u otro de psicosis dependiendo del “tipo de reacción pre-psicótica”; 2) El mixedema produce un tipo específico de psicosis; 3) El mixedema produce psicosis de varios tipos. Concluía que los casos en la literatura y en su propio estudio publicado en 1949 habían mostrado una gran variedad de psicosis asociadas al mixedema: psicosis parecida a la paranoia, en el artículo de Stoll (1932); a la esquizofrenia, en el de Zondek & Wolfsohn (1944) o a la melancolia como en el de Buschan, 1896.

Logothetis (1963) describió casos de psicosis como presentación del mixedema y observó alteraciones en el EEG, por lo que concluyó que el trastorno psicótico era “fundamentalmente de tipo orgánico”.

Hollender y cols (1965) hallaron 7 casos de psicosis asociada a mixedema en el Hospital Psiquiátrico de Siracusa desde 1931, de un total de más de 18.000 ingresos. Easson (1966) encontró 19 pacientes con mixedema y psicosis en la Clínica Mayo entre 1947 y 1958.

En 1970, Olivarius & Röder estimaron que el número total de casos de psicosis en mixedema era de aproximadamente 150. Sin embargo, advertían que la cifra real era probablemente mucho mayor, ya que una proporción importante de los casos no se reconocía adecuadamente.

Aunque en la mayoría de los casos de psicosis el mixedema había aparecido espontáneamente, también se han observado casos de psicosis asociada con mixedema no espontáneo: tras tratamiento del tiroides con rayos X (Ziegler 1930); tras tratamiento con yodo radioactivo (Browning y cols 1954); tras tiroidectomía (Miller & Arbor 1952; Brockman & Whitman 1952; o tras medicación antitiroidea (psicosis de tipo mixto orgánico/esquizofrénico, descrita por Herridge & Abey Wickrama 1969).

1.4.1.2 Deterioro cognitivo y demencia en el hipotiroidismo

Muchas enfermedades primariamente endocrinas tienen efectos notables sobre la cognición. El hipotiroidismo puede ser considerado como una de las patologías más prototípicas al respecto: Los pacientes con anormalidades de la glándula tiroidea suelen presentar una combinación de síntomas emocionales y cognitivos; sin embargo, el deterioro cognitivo asociado al hipotiroidismo leve o moderado frecuentemente escapa al diagnóstico cuando los pacientes no expresan claramente quejas acerca de cambios en su estado cognitivo (Dugbartey 1998).

En los relatos clásicos ya mencionados, Gull describía el estado mental de los pacientes cretinoides como de “plácida indiferencia”, Hadden (1882) afirmaba que en el

mixedema había siempre una “letargia intelectual muy marcada”, con “deterioro de la memoria reciente”, el informe del Comité de la Sociedad Clínica de Londres (1888) se explicaba que en 56 de 60 casos había “lentitud”, y en 46 de 71 existía “deterioro de la memoria”. Otros autores- Wolseley-Lewis (1904) y Rullo & Alan (1958)- informaron de pacientes con mixedema ingresados en hospitales psiquiátricos que tenían un diagnóstico de demencia y que las funciones intelectuales de los mixedematosos, evaluadas según el test de Rorschach por Reitan (1953) se situaban entre las de los pacientes neuróticos y los pacientes con daño cerebral orgánico.

Otros muchos autores han descrito síntomas de lentitud mental, fallos de memoria, labilidad emocional, pérdida de la ambición y disminución del período de atención asociados al mixedema y al hipotiroidismo (Asher 1949; Crown 1949; Wiesel 1952; Murray 1958; Bloomer 1959; Schon 1961; Logothetis 1963; Libow & Burell 1965; Tonks 1964; Whybrow y cols 1969; Hall 1983; Peabody y cols 1986; Nemeroff 1989; Whybrow 1991; Osterweil y cols 1992; Mennemeier y cols 1993; Haupt & Kurtz 1993; Stern & Prange 1995; Utiger 1995; Westphal 1997; Capet y cols 2000;) o al hipotiroidismo subclínico (Whybrow y cols 1972; Nemeroff 1989; Baldini y cols 1997; Haggerty y cols 1986, 1990;).

Se acumulan progresivamente los trabajos en los que con métodos de detección más sensibles, se ha evaluado la presencia o no de alteraciones neurocognitivas en las diferentes poblaciones hipotiroideas con resultados similares que se repiten en los diferentes estudios: Se confirma la presencia de afectación cognitiva tanto en el hipotiroidismo clínico como subclínico y se observa una recuperación de esos déficits siempre que la evolución del trastorno no sea “larga”. Mencionamos algunos de los trabajos destacados:

En 1986, Haggerty y cols describieron dos casos de hipotiroidismo subclínico con déficits neuropsicológicos asociados que mejoraron parcialmente en respuesta al tratamiento con levotiroxina y psicofármacos.

Nystrom y cols (1988) examinaron a 20 mujeres con hipotiroidismo subclínico mediante pruebas de velocidad de procesamiento de la información, memoria visual inmediata y tiempo de reacción simple, en un estudio doble ciego cruzado. Hallaron que el 25% de las pacientes mejoraron significativamente en al menos dos de las medidas neuropsicológicas tras 6 meses de tratamiento con levotiroxina.

Denicoff y cols (1990) estudiaron los efectos sobre el humor y la cognición de la administración secuencial de T4, T3 y “ningún tratamiento” en 25 pacientes tiroidectomizados para tratar un cáncer de tiroides; no observaron cambios significativos en la cognición entre las 3 fases de tratamiento, excepto en el sub-test WAIS cifra-símbolo, en el que los resultados eran significativamente mejores durante el tratamiento con T3 que en ausencia de tratamiento, y no significativamente mejores durante el tratamiento con T4 que sin tratamiento. Los autores explicaron que los resultados podían haberse visto sesgados debido al efecto aprendizaje en las pruebas neurocognitivas, aunque sugirieron que quizá el deterioro cognitivo en el hipotiroidismo sólo aparece tras un período de tiempo más largo (el período sin tratamiento duró aproximadamente dos semanas y media).

El grupo de Haggerty y cols (1991) comparó el funcionamiento neuropsicológico de un grupo “no psiquiátrico” de mujeres con hipotiroidismo subclínico con el de un grupo de mujeres eutiroideas, observando que las pacientes hipotiroideas obtenían peores resultados que las eutiroideas en medidas de memoria verbal y visuoespacial y de atención selectiva.

Monzani y cols (1993) compararon el estado neuropsiquiátrico de 14 pacientes con hipotiroidismo subclínico y 50 controles, con medidas en el momento inicial y tras 6 meses de tratamiento con levotiroxina. En el examen inicial, los pacientes con hipotiroidismo subclínico obtuvieron peores resultados que los controles en las pruebas de capacidad de atención, control mental, y memoria inmediata verbal y visual. Tras el tratamiento, los pacientes con hipotiroidismo subclínico mejoraron sus puntuaciones en memoria visual y verbal, y en las otras áreas no se observaron diferencias significativas entre sus resultados y los del grupo control.

Forchetti y cols. (1997) describieron un caso de demencia en una paciente con hipotiroidismo subclínico y encefalopatía de Hashimoto, que revirtió totalmente con levotiroxina.

Tremont & Stern (1997) revisaron la relación entre el tiroides y la función cognitiva. Concluyeron que el hipotiroidismo se asocia a déficits cognitivos significativos que parecen recuperarse rápidamente tras la terapia de sustitución tiroidea, aunque existen pruebas de que el hipotiroidismo de larga duración se asocia a un deterioro que no es totalmente reversible, probablemente por muerte neuronal, en consistencia con los hallazgos del ya mencionado trabajo Whybrow y cols del año 1969. Tremont & Stern concluyen también que el hipotiroidismo subclínico parece estar también asociado a déficits cognitivos, sobre todo en la atención, la memoria verbal y visual y el tiempo de reacción y que estos déficits parecen ser al menos parcialmente reversibles mediante el tratamiento con hormona tiroidea. Cuanto mayor es la duración de la enfermedad sin tratar, mayor es el riesgo de déficits residuales permanentes.

Dugbartey (1998) también revisó los síntomas neurocognitivos del hipotiroidismo, y estudió las áreas con mayor afectación. Concluyó que el hipotiroidismo se asociaba con déficits de memoria, enlentecimiento psicomotor, y alteraciones en las habilidades

visuoperceptivas y de construcción y añadió que ninguna de estas alteraciones parecía mostrar un patrón consistente de recuperación mediante terapia de sustitución tiroidea. Sin embargo, observó que las habilidades de atención auditiva sostenida y comprensión del lenguaje y las funciones motoras no sufrían un deterioro importante en el hipotiroidismo.

Tradicionalmente, el mixedema se ha clasificado como una de las causas de demencia reversible en los ancianos (Dugbartey 1998). Sin embargo, una revisión relativamente reciente no ha hallado ninguna prueba de su reversibilidad completa (Clarnette & Petterson 1994). Otro estudio que muestra la importancia de la integridad funcional del eje HPT es el de Prinz y cols. (1999) en el que demuestra una asociación positiva entre concentraciones de hormonas tiroideas normales-particularmente T4- y la cognición general en individuos sanos eutiroideos.(N=44, edad media=72 años).

1.4.1.3 Síntomas afectivos en el hipotiroidismo

Los síntomas depresivos han sido considerados clásicamente como un hallazgo frecuente en el hipotiroidismo y así se refleja en toda la bibliografía ya citada (Asher 1949; Miller 1952; Wiesel 1952; Jonas 1952; Logothetis 1963; Libow & Burell 1965; Tonks 1964; Pomeranze 1966; Whybrow y cols 1969). Varios autores han describieron casos de un síndrome depresivo puro asociado al mixedema (Ziegler 1930; Akelaitis 1936; Miller & Arbor 1952; Pitts & Guze 1961). Más recientemente, autores como Exley & O'Malley (1989) han descrito casos de depresión en el hipotiroidismo,

En el trabajo ya mencionado de Denicoff y cols., se observó experimentalmente como la administración secuencial de T4, T3 y “ningún tratamiento” en 25 pacientes tiroidectomizados para tratar un cáncer de tiroides produjo cambios significativos en el humor (medidos con el Inventario para la Depresión de Beck, el SCL-90 y la Escala Visual Analógica), que se volvió depresivo cuando los pacientes abandonaron el tratamiento

hormonal. Sin embargo, los autores advirtieron que los cambios depresivos del humor no alcanzaron niveles severos, aunque sí eran constatables. Una limitación de estas conclusiones podía ser el hecho de que los pacientes no eran ciegos al tipo de medicación, por lo que el saber que no estaban recibiendo tratamiento podría tener un efecto sobre el estado de ánimo. Los autores, sin embargo, minimizaron la importancia de este posible sesgo, y afirmaban que la naturaleza dominante de los síntomas depresivos y el rango de latencias entre el final del tratamiento y el inicio de la máxima disminución de los síntomas sugieren que los cambios conductuales y afectivos reflejaban primariamente el estado endocrino alterado. También observaron que los pacientes tenían distintos grados de vulnerabilidad a los cambios afectivos al dejar de tomar hormonas tiroideas y que había antecedentes de trastornos del humor en los pacientes que sufrieron síntomas afectivos durante el abandono del tratamiento.

El hecho de que muchos pacientes con hipotiroidismo presenten enlentecimiento del pensamiento, del habla, y disminución en la interacción social, hace que algunos autores adviertan (Whybrow 1991) del riesgo de confundir el hipotiroidismo con un trastorno depresivo aunque también señalan, según este mismo autor, que el hipotiroidismo podría inducir un trastorno melancólico específico.

1.4.1.4 Respuesta de los síntomas neuropsiquiátricos al tratamiento tiroideo

Muchos autores, desde los primeros trabajos hasta la actualidad, han informado de la recuperación total o casi total de los síntomas mentales tras el tratamiento tiroideo (Ziegler 1930; Karnosh & Scout 1935; Akelaitis 1936; Wolfson 1940; Asher 1949; Miller & Arbor 1952; Chambers & Milne 1955; Rullo & Allan 1958; Tonks 1964) aunque no todos coinciden en el grado de recuperación, señalando que ésta puede ser solo parcial con

afectación residual de las funciones intelectuales (Karnosh & Scout 1935; Asher 1949; Malmquist & Kincannon 1960; Jellinek 1962; Tonks 1964). Otros autores han afirmado que los pacientes de mayor edad responden mejor al tratamiento tiroideo (Hollender y cols 1965). Tonks observó que ningún paciente con un trastorno mental de más de 2 años de evolución respondía al tratamiento tiroideo y la proporción de tratamiento con éxito era mayor entre los pacientes que tenían alteraciones de la conciencia. En trabajos recientes (Whybrow & Bauer 2000^a) se concluye que la respuesta al tratamiento tiroideo no es uniforme y que las diferencias pueden ser debidas tanto a presencia de otras enfermedades psiquiátricas concomitantes como a la duración y severidad del hipotiroidismo.

1.4.2 Patología neuropsiquiátrica en el hipertiroidismo

El hipertiroidismo se ha relacionado históricamente, con especial relevancia, con la psicosis maniaco-depresiva (Johnson 1928, Ginsburg 1932, Dunlop & Moersch 1935), la apatía estuporosa (Lahey 1931), pero también con los cuadros depresivos (Thomas y cols. 1970; Taylor 1975; Cohen & Swigar 1979) las crisis de angustia (Mackeenzie & Popkin 1983), la depresión agitada (Hall y cols. 1983), los déficits cognitivos menores (Trzepack y cols. 1988) la agorafobia (Turner 1984; Weller 1984; Trzepacz y cols.1986; Emanuelle 1989), en algunos casos demostrando una relación temporal con recurrencias simultáneas del hipertiroidismo y la agorafobia (Weller 1984). y los estados confusionales agudos en las tormentas tiroideas (Jadresic 1990). También se han observado casos de trastornos de pánico, de trastorno de ansiedad generalizada, de trastorno obsesivo-compulsivo y de personalidad compulsiva (Trzepacz y cols 1986) así como comportamiento antisocial (Davis y cols. 1971).

En el estudio de Trzepack, con 13 pacientes con enfermedad de Graves sin tratar, se observó que el 100% de los pacientes cumplía criterios para al menos un diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con los Research Diagnostic Criteria (RDC, Spitzer y cols 1978).

Más del 50% de la muestra cumplía criterios de depresión mayor. Ninguno de los síntomas psiquiátricos se correlacionaba con los índices de función tiroidea.

Otro estudio de pacientes consecutivos con hipertiroidismo observó que casi un tercio del total cumplían los criterios del DSM-III-R para la depresión (Kathol y cols 1986).

También se ha sugerido que la tirotoxicosis subclínica podría asociarse a trastornos afectivos (Oomen y cols 1996).

Por otra parte se han descrito numerosos casos clínicos de presentación psiquiátrica del trastorno tiroideo (Dali-Gottfried & Luder 2000).

En el mencionado estudio de Whybrow y cols. en el que estudian a 10 pacientes hipotiroideos y 7 hipertiroides, tras revisar la literatura existente, los autores describen las alteraciones mentales “típicas” de la patología tiroidea. Observaron que en el hipertiroidismo había deterioro cognitivo, pero era más leve que en el hipotiroidismo y revertía al alcanzar el estado eutiroideo, presentaban un nivel subjetivo elevado de ansiedad, (que también se reducía significativamente tras el tratamiento) fatiga e irritabilidad, pero no euforia, y no se detectó ningún caso de hipomanía ni trastornos depresivos. Se acompañaban de cierto grado de retraimiento social -aunque en menor medida que en los hipotiroideos- que achacaron a los efectos de la enfermedad.

Sin embargo en el estudio de Engum (2002) con una importante muestra de población general, observaron que los grupos con hipertiroidismo bioquímico o subclínico en el momento del estudio no tenían mayor riesgo de sufrir ansiedad o depresión que los individuos eutiroideos.

También se ha descrito una asociación entre el hipertiroidismo subclínico y la demencia. En el estudio prospectivo de Rotterdam (Kalmijn y cols 2000) se observó que,

en una muestra aleatoria de 1.843 individuos, una concentración de tirotropina sérica por debajo de 0,4mU/l, sin elevación de las tiroxina sérica, estaba asociada a un riesgo multiplicado por tres de sufrir demencia y enfermedad de Alzheimer (RR=3,5).

1.4.2.1 Síntomas psicóticos en el hipertiroidismo

Los cuadros de psicosis, manía y/o delirium que puede acompañar a los estados confusionales agudos (“toxic exhaustion psychoses”) durante las crisis tiroideas, fueron descritos por autores en la primera mitad del siglo veinte (Johnson 1928; Dunlop & Moersch 1935; Jameison & Wall 1936; Cohen 1953), aunque se han vuelto sucesos muy raros con las nuevas formas de manejo del hipertiroidismo (Bursten 1961). En pacientes hipertiroides, las reacciones psicóticas siguen siendo un hallazgo menos común que otros trastornos como la ansiedad o la depresión (Burch & Messervy 1978; Peaje 1981 Walter-Ryan & Fahs 1987), y aún no se dispone de datos fiables de su incidencia por limitaciones metodológicas: en algunos trabajos, los trastornos psiquiátricos descritos no ocurrieron de forma concurrente a la tirotoxicosis, y en otros estudios antiguos la documentación analítica del hipertiroidismo está muy por debajo de los estándares actuales (Brownlie y cols. 2000).

Hace más de 150 años, von Basedow describió por primera vez un trastorno psicótico -probablemente manía- en un paciente con bocio exoftálmico (Greer & Parsons 1968). Desde entonces y siguiendo la monografía clásica de Sattler (Sattler 1909) sobre la enfermedad de Basedow, numerosos investigadores mantuvieron que la psicosis “típica” que acompañaba a la tirotoxicosis era la psicosis maniaco-depresiva (Ginsburg 1932; Johnson 1928; Dunlop & Moersch 1935). Otros autores describieron otros tipos de psicosis como la esquizofrenia, “depresiones involutivas” y estados paranoides (Katzenelbogen &

Luton 1935; Bleuler 1950; Kleinschmidt y cols. 1956; Mendez-Hoyos y cols. 1957, 1958).

Las cifras de prevalencia han cambiado sustancialmente a lo largo de diferentes trabajos:

Johnson (1928) observó una incidencia de psicosis del 1% en el hipertiroidismo. En 1949, Lidz & Whitehorn hallaron que uno de cada 5 pacientes (20%) en una clínica ambulatoria del tiroides estaba psicótico (Lidz & Whitehorn 1949), aunque ninguno de ellos requería hospitalización. Kleinschmidt y cols. (1956) estudiaron 84 pacientes con tirotoxicosis y hallaron que el 9% eran esquizofrénicos y el 11% eran psicóticos “borderline”. En 1957, Bluestone observó que 1 paciente de cada 1.000 ingresados en un gran hospital psiquiátrico sufría psicosis secundaria a hipertiroidismo y describió tres casos de psicosis secundaria a hipertiroidismo (una reacción depresiva psicótica, una reacción involucional psicótica con tendencias paranoides, y una reacción esquizofrénica aguda indiferenciada) que remitieron tras tiroidectomía.

En 1961, Bursten examinó todos los pacientes con tirotoxicosis ingresados en su hospital entre 1955 y 1958. En un total de 54 pacientes con tirotoxicosis, había 10 individuos diagnosticados de psicosis. Los tipos de psicosis eran: 5 esquizofrenias (simple, catatónica y paranoide); 2 síndromes cerebrales agudos; 1 síndrome cerebral crónico; 1 “psicosis de tipo indeterminado” y 1 reacción depresiva psicótica. Concluyó que existía una asociación significativa entre la tirotoxicosis y las psicosis.

Autores más recientes han observado psicosis paranoides (Khuan 1985), esquizofreniformes (Greer & Parsons 1968; Lazarus & Jaffe 1986) y trastornos maníacos (Lee y cols. 1991) asociados al hipertiroidismo.

En el año 2000, Brownlie y cols. estudiaron retrospectivamente todos los casos de tirotoxicosis vistos entre 1974 y 1993 en una clínica especializada en el tiroides que concurrentemente tenían un diagnóstico de psicosis, para evaluar la asociación existente

entre ambas patologías: hallaron 18 pacientes (16 mujeres y dos hombres) en los que coexistían en el tiempo los diagnósticos de tirotoxicosis y psicosis y concluyeron que la psicosis tirotóxica no es una entidad clínica clara, ya que se diagnosticaron varios tipos distintos de psicosis en los 18 individuos: 7 psicosis depresivas, 7 psicosis maníacas, 2 psicosis esquizofreniformes, 1 psicosis paranoide y 1 delirium. El análisis estadístico de la incidencia de la psicosis en los pacientes con tirotoxicosis reveló que la asociación entre las dos patologías era mucho mayor que la explicable por el azar. Se excluyeron los pacientes en los que la relación causal era dudosa (psicosis no concurrente a la tirotoxicosis, e individuos con antecedentes de patología psiquiátrica). Los autores concluyeron que la tirotoxicosis podría ser un factor precipitante de las psicosis afectivas agudas.

También se han descrito casos en los que los cambios psicológicos producidos por el hipertiroidismo se asemejaban a la esquizofrenia –frecuentemente con rasgos paranoides- o a la psicosis maniaco-depresiva (Ingham & Nielsen 1931; Taylor 1975).

Easson (1966) observó que el tratamiento tiroideo podía precipitar o agravar una reacción psicótica en pacientes con mixedema.

En muestras de pacientes “no psiquiátricos” con hipertiroidismo también se han observado síntomas psicóticos (Kleinschmidt 1956; Artunkal & Togrol 1964; Hermann & Quarton 1965).

Whybrow y cols (1969) revisaron la literatura existente sobre los trastornos psicóticos en el hipertiroidismo, y concluyeron que no había ninguna reacción psicótica “típica” del hipertiroidismo. Para este autor, los síntomas psicóticos eran fruto del deterioro cognitivo producido por los cambios neurológicos inducidos por el hipertiroidismo.

MacCrimmon y cols (1979) también sugirieron que los cambios conductuales, neuróticos y psicóticos presentes en el hipertiroidismo estaban más relacionados con las anormalidades bioquímicas asociadas al hipertiroidismo que con el patrón de personalidad previo del paciente.

1.4.2.2 Deterioro cognitivo en el hipertiroidismo

El deterioro cognitivo leve, especialmente en la habilidad de mantener la atención, y afectación de la memoria se ha observado en los estados hipertiroides y los resultados con medidas estandarizadas se asemejan a los de pacientes con síndrome orgánico cerebral (Robbins & Vinson 1960; Wilson y cols.1962; Artunkal & Togrol 1964; Hermann & Quarton 1965; Whybrow y cols.1969; Smith y cols.1972; Ettigi & Brown 1978; Alvarez y cols. 1983; Jadresic 1990).

MacCrimmon y cols. (1979) vieron que la realización de pruebas que precisan concentración y memoria disminuía en proporción directa al grado del aumento de la T4; Wallace y cols. (1980) no hallaron diferencias significativas en las habilidades cognitivas entre mujeres hipertiroides y eutiroides. Sin embargo, sí observaron que los niveles más elevados de T4 se asociaban a peores resultados en las tareas que requerían concentración y memoria, pero no en las que requerían velocidad motora y psicomotora. Estos resultados son consistentes con el hallazgo de que la percepción del tiempo parece estar acelerada en pacientes hipertiroides (Zeitlhofer y cols.1984). En una serie pequeña y no controlada de pacientes con enfermedad de Graves sin tratar, también se hallaron déficits sutiles en pruebas formales neuropsicológicas, en las áreas de la atención compleja, la memoria inmediata, y en las habilidades de resolución de problemas de alto nivel (Trzepacz y cols. 1988). Sin embargo, los autores advierten de que los trastornos depresivos mayores y los trastornos de ansiedad pueden producir deterioros similares en los resultados de las pruebas

psicológicas (Flor-Henry 1969; Kronfol y cols. 1978; Taylor y cols.1975; Taylor y cols. 1979; Weckowicz y cols. 1978; Yozawitz y cols. 1979) y dado que la mayoría de los pacientes de este estudio sufrían trastornos de ansiedad y depresión, los autores no descartaron que los déficits no fueran estructurales sino causados por la psicopatología ansiosa y depresiva comórbida. Además, las correlaciones entre las pruebas neuropsicológicas y los índices endocrinos no revelaban ninguna tendencia que pudiera sugerir que un mayor deterioro cognitivo se asociara a niveles mayores de disfunción endocrina en contra de los resultados de los trabajos de MacCrimmon y Wallace.

La existencia de cambios cognitivos en el hipertiroidismo también ha sido apoyada por los hallazgos de alteraciones en medidas de alerta central, como muestran los cambios inespecíficos en el electro-encefalograma (Zeitlhofer y cols 1984; Perrild y cols 1986).

1.4.2.3 Síntomas de ansiedad en el hipertiroidismo

En los trabajos más antiguos (Dunlap & Moersch 1935) se consideraba que la sintomatología psiquiátrica presente en el hipertiroidismo era similar a la de los trastornos “neuróticos” de ansiedad. La idea de que los síntomas del hipertiroidismo mimetizan los de los trastornos de ansiedad y/ de los trastornos neuróticos ha acompañado siempre a este trastorno y ha motivado una parte de sus investigaciones: en las primeras décadas del siglo pasado Ginsburg (1932) advirtió que muchos supuestos casos de neurosis eran en realidad manifestaciones de trastornos del tiroides y sostenía que muchos casos de “neurosis de guerra” (bautizados como “shell-shock”, “corazón de soldado”, “corazón irritable”, “astenia neurocirculatoria”, etc.) no sufrían en realidad neurosis puras, sino que se trataba de grados variables y formas larvadas de tirotoxicosis. Esta teoría era apoyada por trabajos previos de sus coetáneos como los de Mott (1919), Brooks (1918), Culpin (1931), Stoney (1916), Goodall (1917) y Warfield & Smith (1919) pero discutida o minimizada por otros

autores como Lewis (1918), Oppenheimer & Rothschild (1918), Peabody Wearn & Tompkins (1918), Smith & Bovaird (1918), Addis & Kerr (1919), y Boas (1919) que no daban importancia a la tirotoxicosis subyacente en el desarrollo de las “neurosis de guerra”. El autor apoyaba sus tesis con la presentación de seis casos de pacientes con hipertiroidismo que habían sido diagnosticados como neurosis, algunos de ellos incluyendo episodios de psicosis depresiva, en los que las manifestaciones psiquiátricas mejoraron o remitieron al tratar el trastorno tiroideo.

Numerosos estudios en poblaciones de pacientes hipertiroides “no psiquiátricos” han descrito la presencia de síntomas de ansiedad (Mandelbrote & Wittkower 1955; Kleinschmidt 1956; Hermann & Quarton 1965) confirmandose de nuevo este solapamiento parcial de síntomas con los de los trastornos de ansiedad.

Mediante entrevistas clínicas, los autores confirmaban que el estado crónico de hiperalerta (hyperarousal) y el deterioro de la habituación, eran características comunes de la ansiedad neurótica y del hipertiroidismo (Lader 1964; Lader & Wing 1964; Malmö 1959a, b). Resultados parecidos se han hallado en otros estudios, que no han observado diferencias entre el perfil psicológico de los pacientes hipertiroides y los neuróticos, con síntomas que incluían distrés somático, depresión, ansiedad, y percepción de pérdida de control psicológico (Artunkal & Togrol 1964; Wallace y cols 1980; Rockey & Griep 1980; Dietch 1981). Estos perfiles retornaban a la normalidad tras el tratamiento del trastorno endocrino (Rockey & Griep 1980). Jadresic (1990) revisó las manifestaciones psiquiátricas del hipertiroidismo apuntando que éste se caracterizaba por síntomas y signos que semejan un estado de ansiedad agudo: por un lado, síntomas como palpitaciones, sudores, temblor y debilidad; por otro lado, irritabilidad, ansiedad, hiperactividad, labilidad emocional y falta de concentración (Wayne 1954; Wittkower & Warnes 1977).

Desde un punto de vista conductual, el hipertiroidismo se presenta según una definición de Bauer y cols. 1987 como una “disforia tensa”.

En un revisión reciente (Iacovides y cols 2000) al examinar los aspectos cualitativos de la ansiedad en ambos trastornos (hipertiroidismo y trastornos de ansiedad) la mayoría de investigadores hallaban más similitudes que diferencias confirmándose de nuevo este solapamiento parcial de síntomas con los de los trastornos de ansiedad.

En muchos casos, los pacientes con hipertiroidismo eran derivados a consultas psiquiátricas antes de diagnosticarse el trastorno endocrinológico (Trzepacz y cols 1988), y podían ser tratados durante largo tiempo como neuróticos. Esta dificultad de filiación diagnóstica aconseja la evaluación cuidadosa de los pacientes con trastornos de ansiedad para descartar una enfermedad médica subyacente y particularmente un hipertiroidismo subclínico (Rogers y cols 1994).

Jefferson & Marshall (1981) sin embargo pensaban que el “nerviosismo” presente en los pacientes con hipertiroidismo es distinto de los síntomas de los pacientes que sufren neurosis de ansiedad en que “se caracteriza por inquietud, período de atención acortado, y necesidad de moverse”.

Hasta hace relativamente poco tiempo, no había una forma satisfactoria de nombrar el tipo de síndrome psiquiátrico orgánico, con síntomas predominantes de ansiedad, que aparecía por ejemplo en los pacientes con hipertiroidismo (Jadresic 1990). En la CIE-9 (WHO, 1978) y el DSM-III (APA, 1980), el “síndrome orgánico cerebral atípico” y el “síndrome orgánico afectivo” respectivamente eran sólo aproximaciones. En el DSM-III-R (1987), sin embargo, ya se incorporó el “síndrome ansioso orgánico” de Mackenzie (Mackenzie & Popkin 1983; Heinik 1986).

Los criterios diagnósticos del síndrome ansioso orgánico fueron definidas por Mackenzie & Popkin en 1983: a) La alteración predominante es la presencia de ataques de pánico o ansiedad recurrentes o persistentes; b) No hay deterioro de la conciencia (como en el delirio), ni pérdida de las habilidades intelectuales (como en el delirio) ni alteraciones predominantes del humor (como en el síndrome afectivo orgánico), ni alucinaciones o delirios (como en el síndrome delirante orgánico o en las alucinaciones orgánicas); c) Debe haber evidencia, en la historia del paciente, el examen físico o pruebas de laboratorio, de algún factor orgánico específico que se crea que esté etiológicamente relacionado con la alteración ansiosa.

En 1986, Heinik apoyó la inclusión del nuevo diagnóstico de “síndrome ansioso orgánico”, resaltando por otro lado la distinción entre los pacientes con hipertiroidismo que padecen el síndrome ansioso orgánico, y aquéllos que sufren un trastorno de ansiedad concurrente. Presentó los resultados que había obtenido en una serie de 28 pacientes tiroideos con bocios importantes: 15 sufrían hipertiroidismo, 8 presentaban nódulos “fríos” y 5 tenían la enfermedad de Hashimoto. Usando los criterios del DSM-III, los 15 pacientes con hipertiroidismo y 3 de los pacientes con nódulos “fríos” fueron diagnosticados de trastorno de ansiedad generalizada. Los otros 5 pacientes con nódulos “fríos” y 1 de los pacientes con enfermedad de Hashimoto sufrían un trastorno de ansiedad atípico, y el resto de los pacientes no presentaban patología psiquiátrica. Heinik dividió a los pacientes con hipertiroidismo y trastorno de ansiedad generalizada en 3 grupos: el grupo A (n=7), de individuos en quienes los síntomas de ansiedad habían precedido a la aparición del hipertiroidismo; el grupo B (n=6), con pacientes en quienes la aparición de la ansiedad había coincidido con el inicio del hipertiroidismo; y los 2 pacientes restantes, en quienes la ansiedad empezó después del hipertiroidismo, por lo que, podría tratarse de una reacción ansiosa a la enfermedad, sin relación etiológica con ella. Heinik observó que sólo los

pacientes del grupo B parecían presentar el síndrome ansioso orgánico descrito por Mackenzie & Popkin (1983). En estos pacientes, los síntomas de irritabilidad, palpitaciones, fatiga, impaciencia, disnea, dolor en el pecho, sudores y sofocos tendían a seguir un curso persistente paralelo al del estado hormonal. En el grupo B la media de edad de inicio del hipertiroidismo era 38,5 años (SD=10,7), el sexo era mayoritariamente femenino, la personalidad premórbida era tranquila, no había historia familiar de trastornos psiquiátricos pero sí de enfermedades del tiroides.

Jadresic, en su trabajo de 1990, no solo revisó las manifestaciones psiquiátricas del hipertiroidismo confirmando los resultados previos respecto a los síntomas y signos que lo constituyen y semejan un estado de ansiedad agudo (por una parte había síntomas como palpitaciones, sudores, temblor y debilidad; por otro lado, irritabilidad, ansiedad, hiperactividad, labilidad emocional y falta de concentración), sino que resumió también las características del síndrome ansioso orgánico en: a) Ataques de pánico recurrentes y prominentes o ansiedad generalizada; b) Evidencia, en la historia clínica, examen físico o pruebas de laboratorio, de uno o varios factores orgánicos específicos que se cree están relacionados etiológicamente con la alteración psicológica; c) No ocurre exclusivamente en el curso de delirio.

Iacovides y cols. (2000) evaluaron la existencia de perfiles sintomáticos diferentes en los pacientes con hipertiroidismo subclínico y los que sufrían un trastorno de ansiedad generalizada. Siguiendo la línea de mencionado trabajo de Heinik, Iacovides y colalaboradores concluyeron que los síntomas de ansiedad en el hipertiroidismo subclínico eran distintos de los presentes en el trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, los autores alertaban de que el número de pacientes era demasiado pequeño para generalizar las conclusiones, y que sería necesario replicar sus resultados con nuevos estudios en muestras más grandes.

1.4.2.4 Síntomas afectivos en el hipertiroidismo

También se han descrito síntomas depresivos en el hipertiroidismo, tanto clásicamente como en épocas más recientes (Woodbury 1918; Johnson 1928; Mandelbrote & Wittkower 1955; Kleinschmidt 1956; Bursten 1961), aunque los cuadros depresivos son menos graves cualitativa y cuantitativamente que en los pacientes hipotiroideos (Hall 1983). Cuando se da la depresión en pacientes hipertiroides, suele ser de tipo agitado y se asocia a marcada variabilidad del humor más que a un humor consistentemente depresivo (Hall 1983).

Whybrow y cols. en su trabajo del 1969, observaron sintomatología depresiva menor en 2 de una serie de 10 pacientes tirotóxicos; revisaron la literatura existente sobre alteraciones del humor en trastornos del tiroides, y concluyeron que los síntomas afectivos eran propios del hipotiroidismo pero no del hipertiroidismo y observaban que el exceso de hormona tiroidea podría proteger a los individuos con hipertiroidismo frente a la depresión.

El hipertiroidismo apático fue descrito hace más de 70 años por Lahey (1931a,b), es relativamente raro (Jadresic 1990), puede confundirse con una depresión debido a sus manifestaciones típicas de apatía y ralentización del pensamiento (Thomas y cols 1970). Suele ocurrir en pacientes con tirotoxicosis de edad avanzada, que parecen enfermizamente delgados y no muestran los síntomas típicos de la enfermedad de Graves (Taylor 1975) en quienes la enfermedad también puede ser diagnosticada erróneamente como demencia senil (Brenner 1978; Folks 1984). Sin embargo, la apatía tirotóxica no siempre se asocia con la depresión (Taylor 1975; Jadresic 1990).

En la literatura se encuentran bastantes casos de hipertiroidismo apático que confirman la descripción de Lahey (Falk 1935; Hay 1936; McMillan & Wendkos 1937;

Livingston 1941; McGee y cols 1959; Grossman & Waldstein 1961; Thomas y cols 1970; Taylor 1975).

Folks & Petrie (1982) presentaron un caso de hipertiroidismo apático en una paciente joven (23 años) que fue diagnosticado y tratado erróneamente como una depresión. Los autores recalcaron que el tratamiento inicial con fármacos psicotrópicos (antidepresivos tricíclicos) no hizo sino empeorar los síntomas psiquiátricos, que no remitieron hasta que se trató el trastorno tiroideo de la paciente. Especularon que los niveles elevados de hormonas tiroideas podrían haber hecho a la paciente más sensible a los efectos anticolinérgicos y adrenérgicos de la amitriptilina, de forma consistente con la hipótesis de Whybrow & Prange (1981) de la interacción entre hormonas tiroideas y receptores de catecolaminas.

El número de casos publicados de manía secundaria a hipertiroidismo es escaso; en general, los pacientes que desarrollan un verdadero episodio maníaco durante una tirotoxicosis suelen sufrir un trastorno del ánimo subyacente o antecedentes familiares positivos. Los casos de manía secundaria estricta son como decía, poco frecuentes en la literatura: en la muestra de Trzepacz (1986), 3 de 13 pacientes con hipertiroidismo en la enfermedad de Graves sin tratar sufrían hipomanía. En 2001, Nath y cols. revisaron la literatura y hallaron sólo tres pacientes con manía debida a hipertiroidismo (Villani y cols. 1979; Corn y cols. 1983; Lee y cols. 1991). En los tres casos los pacientes eran mujeres jóvenes o de mediana edad. En otros artículos publicados se informa de la coexistencia del trastorno bipolar y el hipertiroidismo debido a adenoma tiroideo; sin embargo, en estos trabajos no se pudo establecer una relación etiológica ya los pacientes tenían antecedentes de trastornos psiquiátricos y tratamiento con litio, que por sí mismo puede inducir hipertiroidismo (Parker y cols. 1986; Walter-Ryan & Fahs 1987).

Nath y cols. (2001) publicaron el primer caso de trastorno bipolar secundario a hipertiroidismo en un paciente varón de edad geriátrica. Los autores apoyaban el diagnóstico en la ausencia de historia psiquiátrica, la relación temporal existente entre la aparición de la manía y la detección del hipertiroidismo, y la buena recuperación con medicación antitiroidea, sin usar drogas antipsicóticas ni estabilizantes del humor.

También se ha observado que la administración de levotiroxina puede precipitar cuadros de síntomas maníacos en pacientes hipotiroideos (Josephson & Mackenzie 1980; Goldstein & Levitt 2005).

1.4.2.5 Respuesta de los síntomas neuropsiquiátricos al tratamiento tiroideo

Normalmente los síntomas psiquiátricos se recuperan después de un tratamiento adecuado del hipertiroidismo y este hecho se refleja en la mayoría de los trabajos realizados en la segunda mitad del siglo veinte. Después de recuperar la función tiroidea normal se recupera la función cognitiva (MacCrimmon y cols. 1979; Robbins & Vinson 1960), se recuperan los síntomas de nerviosismo, ansiedad y tensión motora (Whybrow y cols.) y los perfiles psicopatológicos en un estudio con el MMPI (Artunkal & Togrol 1964) revirtieron a la normalidad. Es un hecho comúnmente aceptado que la mejoría en los síntomas ansiosos y depresivos en el hipertiroidismo suele ir paralela a la resolución de la alteración tiroidea, reflejada en el índice de hormona tiroidea libre o la T4 sérica (Wallace y cols 1980; Kathol y cols 1986; Jadresic y cols 1990).

En algunos estudios, sin embargo, no se produce esta recuperación de forma completa en los síntomas neuropsiquiátricos a pesar de haber llegado a normalizar la función tiroidea: el estudio de Kleinschmidt & Waxenberg de 1956 revela como solo un 47% de la muestra de 20 pacientes con síntomas psicóticos y no psicóticos se recuperan

tras el tratamiento. En otro estudio de Bommer y cols. (2000), el 25% de una muestra de 40 pacientes que había sido hipertiroidea diez años antes no se había recuperado en su funcionamiento neuropsicológico. La muestra del estudio de Trzepacz de 1988 mejoró sustancialmente tras el tratamiento pero permanecían algunos déficits en la atención. Otro estudio reciente en este sentido, en pacientes hipertiroideos ya recuperados (Fahrenfort y cols. 2000) confirma que un tercio de los mismos sufre ciertas secuelas psiquiátricas menores por largo tiempo, consolidándose, por tanto, la impresión de que existe un daño irreversible en el SNC. Aunque los mecanismos patofisiológicos sean por el momento desconocidos, se puede especular que los procesos de autoinmunidad asociados a la tirotoxicosis podrían estar implicados.

1.4.2.6 Patología neuropsiquiátrica en el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas

Sólo una minoría de los pacientes que sufren el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas está hipotiroidea. La mayoría mantienen lo que parece ser un estado de eutiroidismo, mediante la movilización de cantidades extra de hormona tiroidea, probablemente para compensar un déficit en los receptores de hormona tiroidea (Esposito y cols. 1997). Cuando esto ocurre, generalmente hay niveles inapropiadamente normales de TSH. No está claro el grado de relación entre este trastorno y el hipotiroidismo subclínico (Esposito y cols. 1997).

Hauser y cols. (1993) observaron que los miembros de familias afectadas de síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas muestran una prevalencia inusualmente elevada de síndrome de déficit de atención e hiperactividad. Según otro estudio de los mismos autores de 1997, los síntomas conductuales de los pacientes con síndrome de

resistencia a las hormonas tiroideas y síndrome de déficit de atención e hiperactividad concomitante mejoran durante la terapia con T3.

1.4.3 Patología neuropsiquiátrica y autoinmunidad tiroidea

Se ha observado que la autoinmunidad tiroidea es un hecho que puede acompañar tanto al hipo como al hipertiroidismo. Esta condición se identifica mediante el hallazgo de cambios inflamatorios en la biopsia del tiroides, o por la presencia en el suero de anticuerpos antitiroideos. En el hipotiroidismo, el proceso autoinmune suele progresar muy lentamente y puede asociarse a concentraciones relativamente bajas de anticuerpos antitiroideos durante el curso de la enfermedad. Las concentraciones elevadas de anticuerpos antimicrosomales o antitiroglobulina son características de las formas muy sintomáticas de tiroiditis autoinmune, como la tiroiditis de Hashimoto y la Enfermedad de Graves; sin embargo no está claro cuál es el significado clínico de las concentraciones bajas de anticuerpos. Por otro lado y dado que los niveles bajos de anticuerpos se correlacionan bien con las evidencias histopatológicas de la tiroiditis autoinmune su presencia proporciona una estimación útil de la ocurrencia de la tiroiditis autoinmune. Como los anticuerpos pueden preceder considerablemente a la aparición de disfunción tiroidea franca, pueden ser un marcador útil de los trastornos tiroideos leves o en fases muy tempranas. Aunque los anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina se asocian tanto al hipertiroidismo como al hipotiroidismo, los individuos que presentan estos anticuerpos tienen, como media, hipofunción de la glándula tiroidea, en comparación con los sujetos sin anticuerpos (Bastenie y cols.1967; Tunbridge y cols.1981; Haggerty cols. 1990).

Los trastornos tiroideos autoinmunes se han relacionado mayoritariamente con la depresión unipolar (Fountoulakis y cols. 2004), el trastorno bipolar (Haggerty y cols. 1990) y la ansiedad (Carta y cols. 2002) y se desarrolla mas ampliamente en el capítulo siguiente.

Tabla 3. Anticuerpos antitiroideos en pacientes con trastornos afectivos.

Estudio	N	Diagnóstico	Prevalencia
Gold, y cols. 1982	100	Depresión y/o anergia	9%
Nemeroff y cols. 1985	45	Trastorno afectivo	20%
Haggerty y cols. 1987	102	Trastorno afectivo	20%
Haggerty y cols. 1990 ^a	99	Trastorno-afectivo	9%
	68	Trastorno no-afectivo	10%
Joffe y cols. 1987	58	Depresión unipolar	9%
Haggerty y cols. 1997	218	Depresión mayor	7%
	19	Depresión bipolar	16%
	51	Trat. Bipolar mixto	19%
	80	Trastorno adaptativo	3%
	144	Patología médica	7%
Fountoulakis y cols. (2004)		Trastornos depresivos unipolares	En comparación con los controles, hallaron que todos los subtipos de trastornos depresivos tenían niveles significativamente mayores de inmunoglobulinas inhibitoras tiroideas
Kupka y cols. (2002)		Trastorno bipolar	Tasa significativamente mayor de anticuerpos antitiroperoxidasa (que no estaba asociada al tratamiento con litio) en pacientes con trastorno bipolar que en la población general.
Carta y cols. (2004)	222 sujetos reclutados de la comunidad	Trastornos de ansiedad y del humor	Los individuos en la comunidad que presentan autoinmunidad tiroidea podrían tener un riesgo elevado de sufrir trastornos de ansiedad y del humor

1.4.4 Función tiroidea en las enfermedades mentales

En muchos estudios con pacientes psiquiátricos agudos se ha observado hipertiroidismo transitorio (probablemente debida a la hipersecreción regulada a nivel central de TSH); también se ha relacionado el grado de elevación de las hormonas tiroideas con la sintomatología psiquiátrica (Roca y cols. 1990; Magliozzi y cols 1993).

1.4.4.1 Alteraciones tiroideas en los trastornos afectivos

1.4.4.1.1 Depresión unipolar

1.4.4.1.1.1 Presencia de anticuerpos tiroideos en pacientes con depresión

Las tasas de anticuerpos antitiroideos en pacientes psiquiátricos con síntomas afectivos o anergia oscilan entre el 9 y el 20% (Gold y cols. 1982; Nemeroff y cols. 1985; Reus y cols. 1986; Haggerty y cols. 1987, 1990, 1997; Joffe 1987). Nemeroff y cols. (1985) estimaron la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con depresión en el 20%. Haggerty y cols. (1987) observaron una prevalencia de anticuerpos similar del 20% en pacientes con depresión o manía.

El mismo grupo de Haggerty en trabajos más tardíos (1990) hallaron niveles mayores de anticuerpos antitiroideos en pacientes de ambos sexos con depresión mayor (9%) y en pacientes con otros trastornos psiquiátricos no afectivos (10%) que en la población general. Al eliminar los pacientes con múltiples diagnósticos del eje I, la prevalencia de anticuerpos en los pacientes con un trastorno afectivo claro (depresión o manía) ascendía al 14%, más en línea con resultados anteriores. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre los niveles de anticuerpos de los pacientes con trastornos afectivos (9%) y los de pacientes con otros trastornos psiquiátricos (9%), por lo que concluyeron que la asociación entre anticuerpos y trastornos afectivos quizá no sea

específica sino que se extienda a otros trastornos psiquiátricos. En el trabajo de 1997 en el que desglosa la presencia de anticuerpos antitiroideos en las diferentes categorías diagnósticas de los trastornos afectivos se encuentra con una prevalencias altas de anticuerpos antitiroideos en la población de depresivos bipolares (16%), especialmente si estos tenían cuadros mixtos (19%).

Fountoulakis y cols. (2004) observaron recientemente una relación entre el trastorno tiroideo autoinmune y la depresión unipolar. En comparación con los controles, hallaron que todos los subtipos de trastornos depresivos tenían niveles significativamente mayores de inmunoglobulinas inhibidoras tiroideas; los pacientes atípicos tenían niveles significativamente más elevados de anticuerpos microsomales tiroideos. Los niveles de T3 y T4 libres y de TSH eran normales en todos los individuos, lo que sugería que la depresión unipolar podría estar caracterizada por un “síndrome de baja función tiroidea”.

En algunos trastornos depresivos se ha hipotetizado la existencia de una disfunción sub-clínica del eje TRH-TSH, con alteración de los ritmos circadianos de TSH. Esta hipótesis podría explicar la asociación de algunos trastornos afectivos con anticuerpos anti peroxidasa tiroidea o con autoinmunidad tiroidea sin hipotiroidismo (Carta y cols 2004).

1.4.4.1.1.2 Hipofunción tiroidea en pacientes con depresión

Se ha afirmado que una leve reducción de la secreción de hormona tiroidea podría afectar a la cognición y el humor (Haggerty & Prange 1995). En contraste con otros tejidos que fundamentalmente utilizan triiodotironina generada periféricamente, el cerebro usa preferencialmente la tiroxina circulante secretada directamente por la glándula tiroidea, y podría volverse hipotiroideo antes que otros órganos (Harris y cols 2002).

Cleare y cols. (1995) observaron que los pacientes deprimidos tenían niveles más altos de TSH que los controles, y sugirió que el hipotiroidismo reduce la actividad

serotonérgica cerebral. También afirmaron que existía un efecto umbral, y que niveles más elevados de TSH predecían tanto menores respuestas endocrinas mediadas por serotonina, como la presencia clínica de depresión.

Fava y cols. (1995) observaron que el hipo- y el hipertiroidismo eran extremadamente raros en los pacientes con depresión, y que la presencia de anormalidades tiroideas sutiles no tenía efecto sobre el resultado del tratamiento. Gendall y cols. (2003) también observaron que la mayoría de los pacientes con depresión mayor presentan índices de función tiroidea dentro de los rangos normales.

Dorn y cols. (1996) observaron que las concentraciones de tiroxina sérica libre, aunque dentro del rango normal, eran significativamente más bajas en adolescentes deprimidos (N=21) que en controles pareados (N=20). Los autores sugirieron que los adolescentes podrían ser funcionalmente, pero no bioquímicamente, hipotiroideos.

Vandoolaeghe y cols. (1997) no hallaron diferencias en los niveles basales de TSH ni en los niveles de tiroxina sérica entre adultos con depresión mayor, depresión mayor refractaria al tratamiento, y controles normales. Sin embargo, sí observaron una tendencia hacia niveles más bajos de tiroxina en los pacientes con depresión refractaria.

1.4.4.1.1.3 Hipertiroidismo en la depresión

También se ha observado una asociación entre las exacerbaciones agudas de trastornos depresivos y la hipertiroxinemia relativa (Kirkegaard & Faber 1981) y la elevación de la tiroxina libre (T4) en el líquido cefalorraquídeo, que se normaliza con la recuperación clínica (Kirkegaard & Faber 1991). Esta hiperactividad del eje tiroideo, que ocurre en algunos pacientes deprimidos, podría representar un mecanismo adaptativo o compensatorio (Whybrow 1991).

Fava y cols. (1995) observaron que el hipo- y el hipertiroidismo eran extremadamente raros en los pacientes con depresión, y que la presencia de anormalidades tiroideas sutiles no tenía efecto sobre el resultado del tratamiento.

Una notable proporción de pacientes eutiroideos con depresión presenta una respuesta pobre de la TSH a la TRH (Gendall y cols. 2003; Kastin y cols. 1972; Prange y cols. 1972^a; Prange & Loosen 1984). Se ha observado que hasta el 75% de los individuos deprimidos tienen respuestas atenuadas delta max de TSH (Gold y cols. 1981; Arana y cols. 1990; Maes y cols. 1993) aunque las revisiones sugieren que las tasas de respuesta atenuada de TSH en la depresión son típicamente del 25% (Loosen & Prange 1982) al 30% (Joffe & Levitt 1993).

Las variaciones en la proporción de pacientes que presentan respuestas de TSH atenuadas probablemente se deba a diferencias en las técnicas de administración de TRH, la hora del día a la que se realiza la estimulación, y la definición de respuesta atenuada que se utilice (Loosen & Prange 1982).

Garbutt y cols. (1996) administraron TRH intravenosa en dosis de 25, 100, 500 y 800 microgramos para examinar las respuestas en varones con depresión mayor, alcoholismo, o sin psicopatología. En comparación con los controles, los varones con depresión tenían menores respuestas de TSH y prolactina a TRH, mientras que los varones alcohólicos tenían menores respuestas de TSH y respuestas de prolactina normales. Estos datos sugieren que los pacientes deprimidos podrían tener una alteración en la respuesta a TRH en las células tirotropas y lactotropas de la pituitaria, mientras que los alcohólicos sólo tendrían una alteración en las células tirotropas. Estos hallazgos son consistentes con la hipersecreción de TRH en la depresión.

Jackson (1998) concluyó que la mayoría de los pacientes con depresión, aunque generalmente son considerados como químicamente eutiroideos, tienen en realidad alteraciones de su función tiroidea, que incluyen una leve elevación de la tiroxina sérica, una respuesta atenuada de la tirotropina a la estimulación por TRH, y una pérdida de la elevación nocturna de TSH. Jackson hipotetizó que estas alteraciones eran producidas por la activación de glucocorticoides que aumentaba la secreción de TRH, ocasionando una regulación a la baja del receptor de TRH.

Se han generado muchas hipótesis para explicar la respuesta atenuada de la TSH a la TRH en la depresión. Podría reflejar alteraciones primarias en otras sustancias químicas neurales o sistemas endocrinos del cerebro que afectan al eje tiroideo; podrían reflejar una forma de hipertiroidismo subclínico (Joffe & Levitt 1993).

1.4.4.1.2 Trastorno afectivo bipolar

Un gran número de casos publicados ilustra la dificultad que a veces entraña el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo y la manía, sobre todo cuando el paciente tiene antecedentes de ambos trastornos. Borst y cols. (1983) apuntaban que los síntomas clínicos pueden confundir con frecuencia al investigador, ya que los pacientes psiquiátricos suelen ser hiperactivos e inquietos y presentan frecuentemente labilidad emocional, temblor y taquicardia.

En los pacientes tratados con litio hay una dificultad adicional (Jadresic 1990): la intoxicación por litio, la tirotoxicosis inducida por litio y la tirotoxicosis reactiva al abandono del litio también deben considerarse (Rosser 1976; Reus y cols. 1979; Parker y cols. 1986). Hay un grado considerable de solapamiento entre los síntomas físicos de estos trastornos, de la manía y de la tirotoxicosis. Además, las alteraciones de laboratorio en el

hipertiroidismo también se solapan con las de los trastornos afectivos, lo que dificulta aún más el diagnóstico diferencial.

1.4.4.1.2.1 Presencia de anticuerpos tiroideos en pacientes con trastorno afectivo bipolar

Haggerty y cols. (1987) observaron una prevalencia de anticuerpos del 17% en pacientes con fase depresiva o maníaca.

Myers y cols. (1985) y Deniker y cols. (1978) observaron prevalencias de anticuerpos antitiroideos positivos del 16% y 19% respectivamente en grupos formados principalmente por pacientes con trastorno bipolar. Lazarus (1986) encontró anticuerpos en el 43% de una muestra de pacientes (diagnósticos sin especificar) antes del tratamiento con litio.

El grupo de Haggerty, en otro estudio de 1990, encontró una posible asociación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y el diagnóstico de trastorno afectivo bipolar de tipo mixto o depresivo. El 33% de los pacientes con trastorno bipolar mixto expuestos a litio, el 33% de los no expuestos a litio y el 33% de la combinación de los dos grupos tenían anticuerpos positivos. En el trastorno bipolar depresivo, tenían anticuerpos el 0% de los pacientes expuestos a litio, el 50% de los no expuestos a litio, y el 20% del grupo combinado. Estos porcentajes eran significativamente distintos de los del resto de la muestra (pacientes con otros trastornos psiquiátricos). En el caso del trastorno bipolar mixto, estos autores encontraron apoyo en resultados previos de estudios de Cowdry y cols. (1983) y Bauer & Whybrow (1987), que hallaron una elevada prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes bipolares cicladores rápidos. Sin embargo, los resultados de Wehr y cols. (1988) respecto al trastorno bipolar mixto se oponen a los de Haggerty y cols. (1990).

Kupka y cols. (2002) hallaron una tasa significativamente mayor de anticuerpos antitiroperoxidasa (que no estaba asociada al tratamiento con litio) en pacientes con trastorno bipolar que en la población general.

Un estudio de Carta y cols. (2004) sugiere que los individuos en la comunidad que presentan autoinmunidad tiroidea podrían tener un riesgo elevado de sufrir trastornos de ansiedad y del humor: Los autores examinaron una muestra de 222 sujetos reclutados de la comunidad y recogieron los diagnósticos psiquiátricos de todos los individuos según criterios del DSM-IV. El 16,6% de los sujetos tenían niveles de autoanticuerpos anti-peroxidasa mayores de lo normal. Los pacientes con al menos un diagnóstico de trastorno de ansiedad (OR=4,2; IC 95% 1,9-38,8; p=0,001) o afectivo (OR=2,9; IC 95% 1,4-6,6; p=0,011) tenían mayor probabilidad de tener niveles elevados de anticuerpos que los individuos sin trastorno afectivo o de ansiedad. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de anticuerpos y el trastorno de ansiedad inespecífico (OR=4,0; IC 95% 1,1-15,5; p=0,045), el episodio depresivo mayor (OR=2,7; IC 95% 1,1-6,7; p=0,033), y el trastorno depresivo inespecífico (OR=4,4; IC 95% 1-19,3; p=0,049).

1.4.4.1.2.2 Hipofunción tiroidea en pacientes con trastorno afectivo bipolar

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con trastorno afectivo bipolar tienen un patrón de ciclación rápida (4 o más episodios de la enfermedad en un período de 12 meses) (Bauer & Whybrow 1990). Whybrow (1995) observó que, mientras que el trastorno afectivo bipolar en general ocurre con igual frecuencia en ambos sexos, la ciclación rápida es más frecuente en las mujeres.

El primer estudio que asoció la ciclación rápida con el hipotiroidismo inducido por litio fue el de Cho y cols. (1979) que observaron que los cicladores rápidos frecuentemente

presentaban alteraciones del tiroides, y, al contrario que otros pacientes bipolares, eran sorprendentemente resistentes al tratamiento con litio. En su estudio, hallaron hipotiroidismo asociado al litio en el 31% de los pacientes bipolares cicladores rápidos y sólo en el 6% de los pacientes bipolares no cicladores rápidos.

Varios estudios han observado una mayor incidencia de hipotiroidismo antes del tratamiento con litio en pacientes cicladores rápidos con trastorno bipolar que en pacientes bipolares no cicladores rápidos (Wehr & Goodwin 1979; Cowdry y cols.1983; Bauer y cols. 1990). Por otro lado el tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina en los cicladores rápidos disminuye la gravedad y frecuencia de los episodios maníacos y depresivos, y la terapia con levotiroxina en altas dosis ha conseguido curar a cicladores rápidos refractarios al tratamiento en ausencia de deficiencias tiroideas detectables (Bauer & Whybrow 1990; Stancer & Persad 1982). Por todo esto, se ha sugerido que el hipotiroidismo podría inducir o contribuir a la inducción de la ciclación rápida en pacientes bipolares (Kusalic 1992).

También se han asociado los niveles basales elevados de TSH y las respuestas exageradas de TSH a la TRH con el trastorno bipolar de ciclación rápida, en ausencia de tratamiento con litio (O'Shanick & Ellinwood 1982; Stancer & Persad 1982; Balldin y cols. 1987; Joffe y cols. 1988; Wehr y cols. 1988; Bauer & Whybrow 1990; Bauer y cols. 1990; Whybrow 1991; Baumgartner & Campos-Barros 1993;).

En pacientes bipolares no cicladores rápidos ha habido muy pocos estudios sobre alteraciones tiroideas (Esposito y cols 1997).

1.4.4.2 Alteraciones tiroideas en las psicosis

Las primeras observaciones de alteraciones de la función tiroidea en pacientes con esquizofrenia datan de los años 50 y 60 en pacientes crónicos tratados con fármacos

antipsicóticos (Kline y cols., 1968). En 1957, Bluestone observó que 1 paciente de cada 1.000 ingresados en un gran hospital psiquiátrico sufría psicosis secundaria a hipertiroidismo. Sus resultados son consistentes con los de Bursten (1961), que halló que, de los 8.000 pacientes psicóticos ingresados en su hospital entre 1955 y 1958, 10 padecían tirotoxicosis de forma concurrente, y, de los 2.500 esquizofrénicos ingresados, 5 sufrían tirotoxicosis. Sin embargo, otros autores como Reiss y cols. (1953) hablaban de “muchos pacientes” (psicóticos) que tenían valores de laboratorio de estudios de función tiroidea en la parte alta del rango de los valores normales, y Stoll & Brack (1957) observaron que 31 de 161 esquizofrénicos hospitalizados “tendían a ser hipertiroideos”.

En un estudio de función tiroidea (Clower y cols. 1969) en 3011 pacientes psiquiátricos ingresados se halló una tasa de niveles elevados de yodo unido a proteínas (Protein Bound Iodine) del 7,5%. Los autores comentaron que en sólo 3 de estos casos había una asociación entre la psicosis y la tirotoxicosis y concluyeron que la incidencia de psicosis asociadas con hiper- o hipotiroidismo en un hospital psiquiátrico era baja.

También se ha observado una prevalencia elevada de trastornos tiroideos en los familiares de pacientes con esquizofrenia, sugiriendo un posible ligamiento genético con esta enfermedad (Kelly y Conley, 2005). Recientemente, se ha descubierto un gen en el cromosoma Xq13 (HOPA) que parece estar asociado con el hipotiroidismo y la esquizofrenia (De Lisi y cols., 2000; Sandhu y cols., 2003; Philibert y cols., 2001; Kirov y cols., 2003).

Algunos estudios han concluido que los niveles tiroideos están elevados sólo en la fase aguda de los trastornos psicóticos y decrecen con la respuesta clínica a los antipsicóticos (Baumgartner y cols., 2000; Roca y cols., 1990; Yazici y cols., 2002). Sin embargo, en pacientes crónicos hospitalizados existe una prevalencia elevada (mayor del 36% en

algunos casos) de resultados anormales de función tiroidea, aunque en la mayoría de los casos los pacientes son clínicamente eutiroides (Sim y cols., 2002).

1.4.4.3 Alteraciones tiroideas en los trastornos de ansiedad.

Varios investigadores han informado de tasas elevadas de historia pasada o actual de disfunción tiroidea (incluyendo hipertiroidismo) en pacientes con trastorno de pánico o agorafobia. En un estudio (Orenstein y cols. 1988) evaluaron de forma retrospectiva 144 pacientes psiquiátricas consecutivas (excluyendo las que tenían historia de psicosis o trastorno mental orgánico actual) y se que aquellas con historia de ataques de pánico con o sin agorafobia tenían una probabilidad significativamente mayor de sufrir antecedentes familiares o personales de patología tiroidea (13% frente a 0%). Stein & Uhde (1989) no encontraron diferencias en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos entre pacientes con trastorno de pánico y controles no psiquiátricos.

Rogers y cols. (1994) observaron que los pacientes con trastorno de pánico tenían más problemas médicos, incluyendo alteraciones del tiroides, que los pacientes con otros trastornos de ansiedad y la población general.

Varios estudios han evaluado los niveles de hormonas tiroideas periféricas en los trastornos de pánico y no han encontrado diferencias significativas entre los pacientes y los controles (Lesser y cols. 1987; Chiovato y cols. 1998).

Otras investigaciones se han realizado en trastorno de ansiedad generalizada y en trastorno obsesivo-compulsivo con resultados poco concluyentes (Joffe & Swinson 1988); en un estudio en 295 pacientes fóbicos (Lindemann y cols. 1984) han hallado un porcentaje de 9% de alteraciones tiroideas, afectando de forma diferenciada según el sexo (varones 3%, mujeres 11%) aunque sin diferencias significativas con la población general.

1.4.5 Tiroides y tratamiento psiquiátrico

1.4.5.1 Efectos del tratamiento con litio sobre la función tiroidea

Los efectos antitiroideos del litio están bien documentados (Esposito y cols. 1997) hasta el punto que Prohaska y cols. (1995) afirman que, tras el yodo 131 y las drogas antitiroideas, el litio es la droga que más comúnmente produce hipotiroidismo.

El litio afecta a numerosos aspectos de la economía tiroidea, incluyendo la producción de la hormona tiroidea, síntesis, acción e inhibición. Berens & Wolf (1975) sugirieron que la evidencia indica que el litio ejerce sus efectos inhibitorios mediante la inhibición de la conversión, por monodeyodinización, de T4 a T3, inhibe la captación de yodo, reduce la secreción de hormona tiroidea, así como la producción de la hormona tiroidea por parte del tiroides. Estudios más recientes acerca de los mecanismos de acción del litio sobre el estado tiroideo, afirman que el litio afecta a la transcripción de la hormona tiroidea mediante unión a receptores nucleares, lo que resulta en un “hipotiroidismo celular” (Bolaris y cols.1995). Otros mecanismos que se han sugerido implican la inducción de un proceso autoinmune (Lazarus & Bennie 1972; Lindstedt y cols 1977; Tucker & Bell 1972).

La prevalencia del hipotiroidismo en pacientes con tratamiento crónico con litio, oscila según estudios entre el 0 y el 47% (Rogers & Whybrow 1971; Kher y cols. 1988) y afecta particularmente a mujeres.

Los efectos del litio en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo han sido muy estudiados, incluyendo investigaciones que examinan tanto los efectos del litio en individuos sanos como en pacientes psiquiátricos deprimidos (Esposito y cols. 1997). Varios investigadores observaron una disminución del protein-bound iodine (Fyrö y cols. 1973; Rifkin y cols. 1974) y un aumento en las concentraciones de TSH en pacientes

psiquiátricos hospitalizados y voluntarios sanos (Baker 1982; Chile y cols. 1977; Emerson y cols. 1973; Kirlkegaard y cols. 1973; Perrild y cols. 1984; Wilson & Jefferson 1985).

El tratamiento con litio puede producir también cuadros agudos de tirotoxicosis, aunque esta presentación es mucho menos frecuente (Joffe y Levitt 1993, Myers y cols.1985).

Respecto a la relación entre el litio y la autoinmunidad tiroidea hay estudios discrepantes: Lazarus (1986) observó que las concentraciones de anticuerpos antitiroideos pueden aumentar o disminuir o incluso aparecer *de novo* durante el tratamiento con litio; sin embargo, no especificó si las concentraciones positivas de anticuerpos variaron con el tratamiento. Otros autores sin embargo no han hallado diferencias en la concentración de anticuerpos antitiroideos en distintos grupos de pacientes antes y después del tratamiento con litio (Smigan y cols 1984; Myers y cols 1985; Calabrese y cols 1985; Haggerty y cols 1990a) y sugieren que los pacientes con anticuerpos antitiroideos preexistentes podrían tener mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo tras el tratamiento con litio.

Baumgartner y cols (1997) evaluaron los efectos del litio y la carbamazepina sobre el metabolismo intracelular de hormona tiroidea en el SNC de la rata. Tanto el litio como la carbamazepina inducían reducciones significativas en la actividad de la 5'-deyodinasa tipo III (5'-D-III, 5'deyodinación de la triyodotironina en la biológicamente inactiva 3'3'-diyodotironina). Sin embargo, la actividad de la 5'-deyodinasa tipo II (5'-D-II, 5'deyodinación de la tiroxina en la biológicamente activa triyodotironina) era elevada por la carbamazepina y reducida por el litio. Ante estos dos efectos de consecuencias opuestas afirmaron que los efectos del litio no estaban claros, ya que inhibir la actividad 5'-D-III, produciría un aumento en la concentración de triiodotironina, pero inhibir la actividad 5'-D-II, debería reducir la concentración de triiodotironina. Sin embargo, como la actividad

5'-D-III es 100 veces mayor que la actividad 5'-D-II, los autores concluyen que el litio podría tener un “efecto neto” de aumento de la concentración de triyodotironina.

1.4.5.2 Efectos de otros tratamientos psiquiátricos sobre la función tiroidea

Se ha observado que la privación de sueño en pacientes deprimidos aumenta la TSH sérica (Baumgartner y cols 1990a, b, c; Kasper y cols. 1988), disminuye el metabolismo cerebral (Wu y cols 1992) y mejora el estado afectivo.

La administración de estimulación magnética transcraneal en zonas prefrontales del cerebro (que se cree que tiene efectos antidepresivos) producía descensos del nivel de TSH sérica, mientras que la administración en zonas occipitales y cerebelosas (que se cree que no tiene efectos antidepresivos) no modificaba la TSH sérica. Los autores propusieron que la estimulación prefrontal directa podría influir de forma secundaria en otras regiones cerebrales profundas ricas en TRH, como el sistema límbico, el hipotálamo o la glándula pineal, alterando por tanto la TSH mediante cambios en la TRH cerebral. (George y cols (1996)

Numerosos estudios han observado descensos en las concentraciones séricas de T4 y T4 libres en los pacientes que responden al tratamiento antidepresivo (Baumgartner y cols 1988; Brady & Antón 1989; Joffe & Singer 1990; Rao y cols 1996) sea este tratamiento psicofarmacológico, cognitivo-conductual o físico. Este hecho se repite en numerosos estudios, y aunque no se tiene una explicación comprensiva del mismo, se han sugerido varias hipótesis.

Joffe y cols. (1996) observaron descensos significativos en los niveles de tiroxina sérica en 17 pacientes que respondieron a terapia cognitivo conductual y aumentos en la tiroxina sérica en 13 pacientes que no respondieron. Estos resultados son similares a los

observados en pacientes con respuesta a los tratamientos antidepresivos farmacológicos (Roy-Byrne y cols 1984; Joffe & Singer 1990).

Duval y cols (1996) evaluaron el efecto del tratamiento antidepresivo (amitriptilina, fluoxetina o toloxatona) sobre los tests matutinos y vespertinos de función tiroidea, y la respuesta de TSH a TRH intravenosa (protirelina) en 30 pacientes eutiroideos con depresión mayor. Los parámetros tiroideos se midieron en el momento inicial y tras cuatro semanas de tratamiento. Tras el tratamiento, se observaron reducciones significativas en las concentraciones de triiodotironina libre y tiroxina matutinas y de tiroxina libre vespertina, y aumentos significativos en la TSH (medida mediante Delta Delta Max, que representa la diferencia entre las 23,00h y las 8,00h en la respuesta de TSH a TRH) en los pacientes repsondedores (n=11) pero no en los respondedores parciales (n=6) y en los no respondedores (n=13). Niveles bajos de TSH basal vespertina y TSH Delta Delta Max predecían la falta de respuesta a los antidepresivos.

Baumgartner y cols. (1996) hallaron una relación significativa entre la gravedad de la depresión y los niveles de tiroxina sérica en pacientes con trastornos afectivos no estacionales durante el tratamiento con luz brillante y tenue. A medida que los pacientes mejoraban, se reducían los niveles de tiroxina sérica, y cuando empeoraban, aumentaban los niveles de tiroxina sérica. Los autores hipotetizaron que los cambios en los niveles de tiroxina sérica reflejaban cambios en el metabolismo tisular de tiroxina como resultado de un aumento de la deiodización intracelular de tiroxina a triyodotironina, y que estos cambios podrían estar relacionados con los mecanismos que subyacen a los síntomas depresivos.

Según Marangell & Callahan (1998), esta hipótesis de Baumgartner (1996) parece apoyada por un estudio preclínico del mismo grupo (Baumgartner y cols 1997) que evaluaba los efectos del litio y la carbamazepina sobre el metabolismo intracelular de

hormona tiroidea en el SNC de la rata. Tanto el litio como la carbamazepina inducían reducciones significativas en la actividad de la 5'-deyodinasa tipo III (5'-D-III, 5'-deyodinación de la triyodotironina en la biológicamente inactiva 3'3'-dityodotironina). Sin embargo, la actividad de la 5'-deyodinasa tipo II (5'-D-II, 5'-deyodinación de la tiroxina en la biológicamente activa triyodotironina) era elevada por la carbamazepina y reducida por el litio. Baumgartner y cols. concluyeron que los efectos de la carbamazepina podrían producir un aumento en la producción de triyodotironina por el SNC. Los efectos del litio estaban menos claros, ya que inhibía la actividad 5'-D-III, que produciría un aumento en la concentración de triiodotironina, pero también inhibía la actividad 5'-D-II, que debería reducir la concentración de triiodotironina. Sin embargo, como la actividad 5'-D-III es 100 veces mayor que la actividad 5'-D-II, los autores concluyeron que el litio podría tener un “efecto neto” de aumento de la concentración de triyodotironina. Los mismos investigadores (Campos-Barros & Baumgartner 1994; Campos-Barros y cols 1993, 1994, 1995; Baumgartner y cols 1994;) habían realizado otros estudios previos que demostraban cambios en la actividad yodotironina-deyodinasa en el SNC, con aumento de la concentración de triyodotironina en el SNC, tras el tratamiento con desipramina, fluoxetina, y privación de sueño.

Otros autores han postulado que la respuesta al tratamiento depende de la disponibilidad de una reserva adecuada de hormona tiroidea para compensar el descenso producido por los antidepresivos en los niveles séricos de hormonas tiroideas (Rao y cols 1996). Sin embargo, autores como Gendall y cols (2003) no han observado una disminución de la disponibilidad de hormonas tiroideas en los pacientes no respondedores y confirmaban, como en la mayoría de los estudios, que los niveles de T4 y T4 libre séricas eran menores tras 6 semanas de tratamiento en los pacientes respondedores.

Sokolov y cols (1997) evaluaron la relación entre los niveles de hormonas tiroideas antes del tratamiento fallido con antidepresivos y después de añadir triyodotironina. Los pacientes con trastorno unipolar no psicótico fueron tratados con desipramina, y los que no respondieron (N=24) fueron tratados con triyodotironina. Los pacientes que respondieron a la triyodotironina (N=12) tenían niveles más bajos de TSH y niveles más altos de tiroxina e índice de tiroxina libre antes del tratamiento antidepresivo inicial que los pacientes que no respondieron al tratamiento con triyodotironina. El grupo de Sokolov y cols (1996) también observó que los adolescentes que respondían a los antidepresivos tricíclicos tenían niveles pretratamiento más elevados de tiroxina, y mayores descensos en los niveles de tiroxina a raíz del tratamiento que los no respondedores.

Sin embargo, hay que señalar estudios negativos de otros investigadores que no han observado descensos en los niveles séricos de hormona tiroidea tras el tratamiento (Linnoila y cols 1981; Joffe & Singer 1987).

Se sabe que la dopamina endógena inhibe los efectos estimuladores de la TRH, y cualquier droga con actividad dopaminérgica puede inhibir la secreción de la TSH (Kelly & Conley, 2005). Por tanto, no debe sorprender que los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales presenten resultados anormales en pruebas de la función tiroidea, causados por el perfil farmacológico del fármaco y su actividad dopaminérgica (Jefferson, 1988).

En un reciente estudio en una muestra de 38 pacientes adultos con esquizofrenia resistente, en tratamiento con quetiapina, risperidona o flufenazina, se estudiaron las alteraciones en los parámetros de función tiroidea (T4 total, índice de T4 libre, captación de resina de T3 sérica, y TSH) al inicio del tratamiento y a las 6 semanas (Kelly & Conley, 2005). Al inicio del tratamiento, aproximadamente uno de cada seis pacientes (16.7%) presentaba valores anormales en al menos uno de los parámetros de función tiroidea. No

hubo variaciones en la función tiroidea durante las seis semanas de tratamiento, excepto en los pacientes tratados con quetiapina, en los que se observó un descenso significativo de la T4 total. Clínicamente no se observaron signos o síntomas de hipotiroidismo en ningún caso (Kelly & Conley, 2005).

1.4.5.3 Hormonas tiroideas y TRH en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas

Las hormonas del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se han utilizado como agentes terapéuticos en la manía y en la depresión (Esposito y cols 1997).

En 1969, Whybrow y colaboradores propusieron una teoría que relacionaba las alteraciones afectivas de los trastornos tiroideos con las catecolaminas. Según ésta, la depresión presente en el hipotiroidismo se debería al déficit de hormonas tiroideas, con mediación de las catecolaminas. Como en los pacientes hipertiroideos no hallaron síntomas depresivos pese a la gravedad de los síntomas físicos de su enfermedad, los investigadores apoyaban la idea que un exceso de hormonas tiroideas podría tener un efecto protector frente a la depresión. Esto, desde el punto de vista terapéutico implicaba que las hormonas tiroideas podrían utilizarse quizás para tratar algunos síntomas depresivos. A partir de ahí, distintos estudios se pusieron en marcha para contrastar la hipótesis:

Algunos estudios han demostrado resultados positivos del uso de las hormonas tiroideas como coadyuvante del tratamiento de los trastornos afectivos, como el trastorno bipolar de ciclación rápida (Stancer & Persad 1982; Bauer & Whybrow 1986, 1990a,b, 1991).

También se ha utilizado con éxito para tratar la depresión la TRH (Prange y cols 1972a; Kastin y cols 1972; Marangell y cols 1997), aunque en otros estudios se hayan observado resultados poco concluyentes o negativos (Prange & Loosen 1984).

Sólo un estudio ha estudiado la efectividad de la TSH en el tratamiento de la depresión (Prange y cols 1969), con resultados positivos.

En cuanto a la triyodotironina (T3), se ha utilizado como monoterapia (Prange y cols 1976), con resultados inconsistentes ya que pese a la mejoría en el grupo de pacientes tratados con T3, el estudio tuvo que interrumpirse debido a la aparición de tirotoxicosis.

La T3 también se ha usado como coadyuvante del tratamiento con antidepresivos tricíclicos en pacientes sin tratamiento previo (Prange y cols 1969; Wilson y cols 1970; Prange 1971; Feighner y cols 1972; Wheatley 1972; Coppen y cols 1972; Steiner y cols 1978;). Todos los estudios tuvieron resultados positivos excepto los de Prange (1971) y Steiner (1978), en los que la respuesta a T3 era similar a la respuesta a placebo.

En el tratamiento de la depresión refractaria, la adición de T3 al tratamiento con tricíclicos obtuvo resultados positivos en numerosos estudios (Earle 1970; Ogura y cols 1974; Cavalca y cols 1974; Bankl 1975; Banal 1977; Tsutsui y cols 1979; Goodwin y cols 1982; Schwarcz y cols 1984; Gitlin y cols 1987; Thase y cols 1989; Joffe & Singer 1990a).

Aronson y cols (1996) realizaron un meta-análisis de la adición de triyodotironina en pacientes que no respondían al tratamiento con antidepresivos tricíclicos. El análisis incluía 8 estudios con un total de 292 pacientes eutiroideos con depresión; observaron que los pacientes tratados con triyodotironina tenían el doble de probabilidad de responder a la medicación en comparación con los grupos control, y que las mejorías en la depresión eran moderadamente grandes.

La eficacia de la potenciación con T3 del tratamiento con tricíclicos se considera comparable a la de la potenciación con litio, con alrededor de dos tercios de los pacientes resistentes a los tricíclicos logrando la respuesta clínica mediante el tratamiento con T3 (Joffe 1988; Joffe y cols 1993).

La T3 también se ha usado para potenciar los efectos de la terapia electroconvulsiva (Stern y cols 1993), con buenos resultados.

En cuanto a la T4, algunos autores como Targum y cols (1984) observaron el mismo grado de respuesta al tratamiento coadyuvante con T3 y T4 (33%). Sin embargo, en el único estudio sistemático controlado que comparó los efectos de T3 y T4 en la conversión de los pacientes resistentes a los antidepresivos en respondedores, sobre pacientes depresivos eutiroideos, Joffe & Singer (1990a) hallaron que la T3 era significativamente más efectiva que la T4.

Marangell y cols (1997a) realizaron un estudio cruzado doble ciego en el que 8 pacientes con depresión refractaria (unipolar o bipolar) recibieron 500 microgramos de TRH intratecal. Cinco de los 8 pacientes mostraron respuestas antidepresivas significativas rápidas pero breves tras la infusión intratecal. Subsiguientemente, Callahan y cols (1997) evaluaron la diferencia en las respuestas a TRH intratecal e intravenosa en dos pacientes que habían respondido a la TRH intratecal. Observaron que los dos pacientes experimentaron efectos antidepresivos robustos y de mayor duración tras recibir TRH intravenosa que tras la TRH intratecal. Ambos pacientes se volvieron tolerantes a la administración con TRH intravenosa a largo plazo, pero respondieron de nuevo a la TRH intratecal. Aunque el mecanismo de acción de la TRH intravenosa no estaba claro, dada la poca permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Marangell & Callahan 1998), los autores hipotetizaron que otras áreas del eje neural podrían estar implicadas, como el núcleo del tracto solitario o el nervio vago (Callahan y cols 1997) y apoyaron la idea de que la TRH era en sí misma un neurotransmisor con importantes propiedades antidepresivas.

1.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS CON TRASTORNOS DEL TIROIDES

1.5.1 Tiroides y sistema nervioso

La hormona tiroidea juega un papel crucial en la división celular, maduración y funcionamiento del sistema nervioso central de los mamíferos (Sokoloff 1967; Timiras & Nzekwe 1989; Porterfield & Heindrich 1993). Tanto en el período prenatal como en el postnatal, la deficiencia de hormona tiroidea se asocia a deterioro cognitivo severo y retraso del crecimiento (Porterfield & Heindrich 1993). Aunque los efectos de la hormona tiroidea en el sistema nervioso central del adulto no son tan drásticos, también es sensible a sus efectos (Whybrow y cols 1969; Krausz y cols 2004).

Se han estudiado diferentes aspectos del funcionamiento, de la fisiopatología y de la neurotransmisión cerebral cuando éste ve sometido a la influencia de las diferentes alteraciones del tiroides. Resumimos a continuación las investigaciones más relevantes.

1.5.1.1 Alteraciones en la perfusión cerebral

La función tiroidea se relaciona integralmente con el metabolismo somático; los aumentos en el metabolismo basal se asocian a aumentos en las hormonas tiroideas (Klein 1991). El aumento del metabolismo basal conlleva un aumento en la utilización de oxígeno y glucosa, que es inducido por las hormonas tiroideas en la mayoría de los tejidos periféricos. Varios estudios en los años 50 trataron de determinar relaciones entre la fisiología cerebral y el estado tiroideo.

Numerosos estudios tempranos observaron un descenso en el flujo sanguíneo cerebral global en el hipotiroidismo, que solía retornar a la normalidad al alcanzarse el

estado eutiroideo. Himwich y cols (1941) observaron una disminución en la captación de oxígeno en el cerebro de los pacientes con cretinismo, y una aceleración del metabolismo cerebral en los pacientes tratados con tiroidina. Scheinberg y cols (1950) hallaron una reducción del metabolismo de oxígeno y glucosa en los pacientes con mixedema. Sensenbach y cols (1954) observaron que el flujo sanguíneo cerebral estaba reducido y que había un aumento de la resistencia cerebrovascular en el mixedema. La circulación cerebral volvía a la normalidad cuando el paciente llegaba al estado eutiroideo. Similares resultados fueron descritos por O'Brien & Harris (1968). Sin embargo, la mayoría de investigadores no lograron encontrar un aumento del flujo sanguíneo cerebral ni del consumo de oxígeno en pacientes hipertiroides (Sokoloff y cols 1950, 1953; Scheinberg 1950; Sensenbach 1954). Aunque algunos estudios sí describieron que el flujo sanguíneo cerebral estaba aumentado en el hipertiroidismo (Sokoloff y cols 1953; Madison y cols 1951) y disminuido en el hipotiroidismo (Madison y cols 1951; Scheinberg & Stead 1950; O'Brien & Harris 1968) se interpretaron estos cambios como secundarios a las variaciones en la resistencia vascular que ocurren en las enfermedades tiroideas, más que a cambios en la actividad cerebral (Sokoloff y cols 1953; O'Brien & Harris 1968). De esta forma, emergió un consenso que defendía que el metabolismo cerebral del adulto no se alteraba en los trastornos del tiroides, a pesar de las alteraciones clínicas en las enfermedades del tiroides, que sugerían lo contrario (Marangell y cols 1997b). En 1969, el grupo de Whybrow rompieron este consenso al afirmar que el sistema nervioso central del adulto era extremadamente sensible a las hormonas tiroideas.

Smith & Ain (1995) observaron mediante espectroscopia de resonancia magnética ^{31}P que el metabolismo oxidativo en los lóbulos frontales estaba disminuido en los pacientes con hipotiroidismo, y documentaron un aumento del metabolismo hasta niveles

normales tras el tratamiento con tiroxina en 10 pacientes tiroidectomizados. Chapa y cols (1995) obtuvieron resultados similares en animales.

Marangell y cols (1997b) estudiaron mediante PET las correlaciones entre las hormonas tiroideas, el flujo sanguíneo regional cerebral y el metabolismo de la glucosa en pacientes con trastornos afectivos (bipolares y unipolares) con niveles de TSH normales o levemente elevados, clínicamente eutiroideos y sin tratamiento. Hallaron una correlación inversa entre la TSH y el flujo sanguíneo cerebral global y regional y el metabolismo cerebral de la glucosa. Sin embargo, no encontraron ninguna relación significativa entre las concentraciones de T3, T4 y T4 libre y el flujo sanguíneo cerebral global y regional y el metabolismo cerebral de la glucosa. Las áreas de máxima correlación negativa entre el flujo sanguíneo cerebral regional y la TSH eran la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza prefrontal mesial. El área de máxima correlación negativa entre el metabolismo de glucosa y la TSH era el *cuneus* derecho. Se ha observado que las cortezas prefrontal dorsolateral y prefrontal mesial presentan descensos del flujo sanguíneo cerebral regional (Bench y cols 1992; Dolan y cols 1992; Ketter y cols 1993) y del metabolismo de la glucosa (Baxter y cols 1989; Buchsbaum y cols 1984, 1986; Schwartz y cols 1987; Mayberg y cols 1992) en pacientes deprimidos, frecuentemente relacionados con la gravedad de la depresión, medida por la escala de Hamilton (Baxter y cols 1989; Buchsbaum y cols 1984, 1986; Schwartz y cols 1987; Mayberg y cols 1992; Cohen y cols 1992). Los autores sugerían que, en determinados casos, el sistema nervioso central del adulto podría ser sensible al estado tiroideo, incluso dentro de los rangos putativos “normales” o en ausencia de signos somáticos clínicos clásicos y síntomas de disfunción tiroidea.

Más recientemente, Constant y cols (2001) utilizó la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para estudiar el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa

en 10 pacientes tiroidectomizados para tratar un carcinoma tiroideo en dos momentos: en estado eutiroideo mantenido con tiroxina, y en un estado de hipotiroidismo agudo severo antes del tratamiento. Constant y cols (2001) observaron que, en todos los pacientes en el estado hipotiroideo, el flujo sanguíneo cerebral global era más bajo que en el estado eutiroideo, y el metabolismo de la glucosa era más bajo en 8 de los 10 pacientes. Sin embargo, autores como Krausz y cols (2004) han puntualizado que parece difícil determinar si la población estudiada por Constant y cols (2001) es representativa de la fisiología hipotiroidea no maligna. Krausz y cols (2004) compararon el flujo sanguíneo regional cerebral en pacientes hipotiroideos y normales, y en el estado eutiroideo tras el tratamiento del hipotiroidismo. En comparación con los controles, el flujo sanguíneo regional cerebral en pacientes hipotiroideos no tratados era menor, principalmente en zonas posteriores del cerebro incluyendo partes de la corteza parietooccipital y los lóbulos temporales. La perfusión no se normalizó al volver al estado eutiroideo, existiendo hipoperfusión en determinadas zonas en los pacientes tratados en comparación con los controles. Krausz y cols (2004) concluyeron que en el hipotiroidismo leve hay una disminución del flujo sanguíneo regional cerebral en zonas relacionadas con la atención, la velocidad motora, la memoria y el procesamiento visuoespacial, que son facultades que están alteradas en el hipotiroidismo.

Un reciente estudio con resonancia magnética (Oatridge y cols. 2002) mostró un aumento en el volumen cerebral y una disminución del tamaño ventricular en tres pacientes con hipotiroidismo severo, tras el tratamiento con tiroxina.

Otros autores (Forchetti y cols.1997) presentaron el caso de una paciente con hipotiroidismo subclínico y encefalopatía de Hashimoto que sufría un cuadro de demencia de rápida progresión. Observaron una disminución bilateral marcada de la perfusión de las

regiones cerebrales de los lóbulos frontal, temporal, y parietal, perfusión que se normalizó dramáticamente al tratar con levotiroxina, revirtiendo los síntomas clínicos.

1.5.1.2 Alteraciones electrofisiológicas

En pacientes con mixedema también se han descrito cambios en el electroencefalograma (EEG), como un enlentecimiento de las ondas y una disminución del voltaje (Bertrand y cols 1938; Browning y cols 1954; Nieman 1958; Jellinek 1960; Weingarten 1960; Lansing & Trinell 1963; Logothetis 1963; Libow & Burell 1965) que tras el tratamiento con terapia tiroidea se normaliza (Browning y cols 1954; Weingarten 1960; Logothetis 1963).

En estudios más modernos se han descrito anormalidades electrofisiológicas en el hipotiroidismo primario (Rao y cols 1980; Beghi y cols 1989; Torres & Moxley 1990; Holder & Condon 1989; Hohmann y cols 1990; Ozata y cols 1995). También se han detectado una prolongación del potencial visual evocado en el hipotiroidismo (Huang y cols.1989), alteraciones en un potencial evocado auditivo del tronco cerebral en ratas con hipotiroidismo (Lai y cols.1997), mientras que Vanasse y cols.(1989) no hallaron ningún cambio estadísticamente significativo en los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral en adultos hipotiroideos.

Khedr y cols (2000) evaluaron distintos parámetros electrofisiológicos del funcionamiento cerebral en 23 pacientes con hipotiroidismo. Hallaron que el 52% tenían alteraciones del sistema nervioso periférico, siendo la más común la neuropatía de atrapamiento, presente en el 35% de los casos. El 9% sufría neuropatía axonal y el 9% miopatía. En el 78% de los casos había afectación del sistema nervioso central. En comparación con el grupo control, el 52% de los pacientes hipotiroideos tenían potenciales evocados visuales y potenciales evocados auditivos del tronco cerebral anormales. El 26%

tenían una latencia prolongada de P300 y 16 pacientes (70%) tenían un cociente intelectual (según la Wechsler Adult Intelligence Scale) menor de 90. (Los potenciales relacionados con eventos y el P300 recogen las manifestaciones eléctricas de la recepción por parte del cerebro y la respuesta cerebral a un estímulo, y los potenciales relacionados con eventos pueden utilizarse para identificar cambios en la función neurocognitiva del cerebro [Hansch y cols 1982]). 8 pacientes (35%) tenían cambios en el EEG. Sin embargo, Khedr y cols. no hallaron correlación significativa entre los niveles de hormonas tiroideas y los parámetros electrofisiológicos.

1.5.1.3 Tiroides y neurotransmisión

Whybrow y cols (1969) propusieron una teoría que relacionaba las alteraciones afectivas de los trastornos tiroideos con las catecolaminas, basándose en varias hipótesis: 1) Según la teoría de Schildkraut y Kety (1967), la depresión se asociaba a un déficit de catecolaminas en receptores adrenérgicos centrales. 2) También había datos de que el déficit de hormonas tiroideas atenuaba los efectos de las catecolaminas (Waldstein 1966; Harrison 1964). 3) En el hipotiroidismo se han demostrado niveles elevados de monoamino oxidasa en el tejido del SNC (Levine y cols 1962). 4) Se han hallado alteraciones en el metabolismo del sodio, el potasio y el calcio tanto en trastornos afectivos (Coppen 1956; Flach 1966) como en trastornos del tiroides (Rawson y cols 1953; Frizel y cols 1967). Whybrow y colaboradores asociaron todos estos hechos y concluyeron que la depresión presente en casi todos sus pacientes hipotiroideos se debía al déficit de hormonas tiroideas, a través de la mediación de las catecolaminas. Como en los pacientes hipertiroideos no hallaron síntomas depresivos, pese a la severidad de su enfermedad, añadieron que un exceso de hormonas tiroideas podría tener un efecto protector frente a la depresión.

Más adelante, en 1981, el mismo grupo de investigadores, completaron su teoría integrando los nuevos hallazgos existentes: Propusieron que la hormona tiroidea aumenta la capacidad de los receptores centrales beta-adrenérgicos de ser estimulados por la norepinefrina. La hormona tiroidea, mediante la modulación de la neurotransmisión catecolaminérgica en el SNC, serviría como un mecanismo de ajuste fisiológico y “defensa” en momentos de demanda adaptativa (Whybrow & Prange 1981).

1.5.2 Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con el hipotiroidismo

Se han desarrollado múltiples teorías para explicar los cambios mentales que ocurren en pacientes con hipotiroidismo (Hall 1983).

Las primeras hipótesis sugerían que la psicosis mixedematosa era el resultado directo del hipometabolismo cerebral o de la producción de toxinas del sistema nervioso central (Osler 1899). Otras teorías sostenían que la psicosis se debía a edema cerebral, a cambios enzimáticos en el cerebro o alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral (Scheinberg y cols 1950; Scheinberg & Stead 1950).

Easson (1966) propuso que los síntomas mentales estaban relacionados con “un cambio rápido de los estímulos internos y la percepción externa que no permitiría el reajuste fisiológico y emocional necesario para mantener un concepto integrado de estabilidad corporal”. Otros autores (Savin y cols 1979) han observado que la gravedad de los síntomas mentales es mayor en ancianos y en individuos con niveles rápidamente cambiantes de hormonas tiroideas.

La teoría de Whybrow (1969) y más tarde también Prange (1981), por la que reconocían el papel modulador de las hormonas tiroideas sobre las catecolaminas es la hipótesis que según ellos explicaba los profundos cambios en la imagen corporal, la grave incapacidad física, las severas depresiones que estaban presentes en sus pacientes

hipotiroideos, y las diferencias muy notables entre los grupos de hipo- e hipertiroideos, descartando que estos fueran debidos a una simple reacción psicológica frente al hecho del enfermar. Concluyeron que la depresión presente en casi todos sus pacientes hipotiroideos se debía al déficit de hormonas tiroideas, que atenuaba los efectos de las catecolaminas. En cuanto a los síntomas de psicosis en el hipotiroidismo, los explicaron por el deterioro cognitivo existente, que produciría un estado de delirio. Los autores explicaban que, al aumentar la confusión de la función intelectual, aumentaban también las revelaciones de pensamientos y creencias bizarros. Para explicar los síntomas cognitivos, postulaban que el sistema nervioso central del adulto era extremadamente sensible a las hormonas tiroideas, de forma bifásica. Según su hipótesis, los mismos cambios cognitivos se producirían en casos extremos de función tiroidea (hiper- e hipotiroidismo) ya que sólo en el estado eutiroideo se lograría el delicado equilibrio de los efectos de las hormonas tiroideas sobre el SNC. Este efecto bifásico sería similar al de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo proteico: en la época de los autores, la influencia de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo de las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los electrolitos se había observado que era bifásica, de forma que la síntesis de proteínas se reducía en el hipotiroidismo, se normalizaba al administrar hormona tiroidea, y volvía a disminuir si se administraba una dosis excesiva de hormona tiroidea (Crispell y cols 1956).

Al completar su teoría integrando los nuevos hallazgos existentes. Propusieron que la hormona tiroidea aumenta la capacidad de los receptores centrales beta-adrenérgicos de ser estimulados por la norepinefrina. La hormona tiroidea, mediante la modulación de la neurotransmisión catecolaminérgica en el SNC, serviría como un mecanismo de ajuste fisiológico y “defensa” en momentos de demanda adaptativa (Whybrow & Prange 1981).

Bilezkian & Loeb (1983) citaron en su revisión varios estudios que indicaban que existía un aumento en los receptores beta-adrenérgicos del corazón de la rata tras la

exposición a hormonas tiroideas, con incremento de la actividad adenilato-ciclasa. Y aún es más, el estado hipertiroideo se asocia con el aumento, y el estado hipotiroideo con la disminución de las respuestas a las catecolaminas mediadas por los receptores beta-adrenérgicos en el corazón de la rata (Bilezkian & Loeb 1983). Basándose en estos datos, se ha postulado la existencia de una interacción entre las hormonas tiroideas y los receptores de catecolaminas como explicación de los efectos de aumento de la respuesta antidepressiva mediante hormonas tiroideas (Denicoff 1990). Este autor sostenían que su hallazgo de que los pacientes que sufrieron un aumento de los síntomas depresivos (según el Inventario de la Depresión de Beck) tras dejar de tomar hormonas tiroideas tenían mayor probabilidad de presentar antecedentes de trastornos afectivos o elevada labilidad del humor apoyaba, al menos parcialmente, la teoría de que debían existir características históricas o bioquímicas que aumentarían la susceptibilidad a los efectos afectivos de las alteraciones tiroideas.

Cleare y cols (1995) observaron que los pacientes deprimidos tenían niveles más altos de TSH que los controles, y sugirió que el hipotiroidismo reduce la actividad serotoninérgica cerebral.

Musselman & Nemeroff (1996) concluyeron en una revisión que los pacientes con trastornos primarios del tiroides tienen tasas elevadas de depresión producidas por alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-tiroideo, que consisten en cambios en la respuesta de TSH a la TRH, y concentraciones elevadas de TRH en el líquido cefalorraquídeo.

Otros muchos autores han sugerido que las alteraciones metabólicas, la disminución del flujo sanguíneo cerebral o la deposición anormal de mucopolisacárido que suele acompañar al hipotiroidismo son los causantes de los síntomas neuropsicológicos del hipotiroidismo (Dow Edwards y cols 1988).

En cuanto al mecanismo que subyace a la relación entre la disfunción tiroidea y el trastorno bipolar, aunque no está claro, se ha hipotetizado que se basa en la regulación de la sensibilidad de los receptores de catecolaminas del SNC por las hormonas tiroideas (Whybrow & Prange 1981). Las evidencias de estudios en humanos y animales indican que las hormonas tiroideas aumentan la sensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos. Se ha postulado que un exceso de hormonas tiroideas podría producir manía mediante la promoción de la acción de las catecolaminas en los receptores centrales; de forma inversa, los niveles bajos de hormonas tiroideas podrían disminuir el uso de norepinefrina en momentos de estrés, produciendo una depresión. Stowell & Barnhill (2005) aducen que, aunque estos hallazgos no explican la aparición de la manía en el hipotiroidismo, puede que la explicación se halle en una relación entre los estados tiroideos y la sensibilidad a los receptores de catecolaminas más compleja de lo que se conoce actualmente.

Alternativamente, la asociación podría depender del papel que juegan las hormonas tiroideas en la regulación de los ritmos biológicos. Esta posibilidad es apoyada por las observaciones de conductas cíclicas en animales tiroidectomizados (Cowdry y cols. 1983; Stancer & Persad 1982; Stowell & Barnhill 2005). Al alterarse la regulación en los ritmos circadianos por el hipotiroidismo podría inducirse la manía (Stowell & Barnhill 2005).

1.5.2 Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con el hipertiroidismo

Los autores más tempranos acuñaron distintas teorías para explicar la aparición de síntomas psiquiátricos en el hipertiroidismo. Gibson (1962) citó a varios autores que afirmaban que las catecolaminas están implicadas en la génesis de los síntomas psiquiátricos asociados al hipertiroidismo. Sin embargo, no estaba claro si existía un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas o un aumento de la disponibilidad de las catecolaminas en la tirotoxicosis (Levey 1971). Taylor (1975) sugirió que la depresión en

la tirotoxicosis podría derivar de la disminución de la secreción de TRH, debida a la sobreproducción de hormonas tiroideas. Esta hipótesis sería consistente con los hallazgos tempranos de los efectos antidepresivos de la TRH (Kastin y cols 1972; Wilson y cols 1973;) y por teorías más modernas que otorgan a la TRH la categoría de neurotransmisor, con efectos antidepresivos (Marangell & Callahan 1998).

En cuanto a la depresión que aparece en la respuesta apática a la tirotoxicosis (hipertiroidismo apático de Lahey, 1931), Thomas y cols (1970) sugirieron una teoría que podría explicar la patogenia de este trastorno. Thomas y cols (1970) observaron que los pacientes con hipertiroidismo apático frecuentemente presentaban blefaroptosis, y recordaron que ésta suele darse o bien en el hipotiroidismo sin tratar, o bien en el hipertiroidismo tratado con bloqueantes beta-adrenérgicos. En este último caso, suele ser un signo de respuesta a la terapia (Mazzaferri & Skillman 1969; Waldstein y cols 1960). Thomas postuló que la ocurrencia de blefaroptosis en pacientes con hipertiroidismo apático sugería que estos pacientes sufrían un déficit relativo de catecolaminas o una resistencia periférica a los efectos de éstas.

Jadresic (1990) utilizó el concepto de factores internos y externos precipitantes de estados de ansiedad, utilizado actualmente por los terapeutas cognitivos (Clark 1986), para explicar uno de los posibles mecanismos de aparición de síntomas de ansiedad en el hipertiroidismo. Este modelo cognitivo propone que un individuo puede asociar la cognición de ansiedad al estado de excitación fisiológica. La ansiedad generada de este modo produce a su vez un aumento de la excitación fisiológica. De esta forma, se establece un círculo vicioso que conduce a un estado de ansiedad patológica. Jadresic afirmó que, si este modelo fuese cierto, todos los individuos que sufren tirotoxicosis desarrollarían trastornos de ansiedad. Sin embargo, él mismo recordó que no se observan síntomas de

ansiedad en todos los pacientes con tirotoxicosis (Wallace y cols 1980; Kathol y cols 1986; Jadresic 1990).

También hay evidencias de que el inicio de los trastornos de ansiedad podría estar relacionado con acontecimientos vitales, principalmente aquellos que implican peligro o amenazas (Finlay-Jones & Brown 1981; Blazer y cols 1987). Jadresic sugirió que quizá sólo los pacientes hipertiroides que sufren situaciones vitales estresantes desarrollan síntomas de ansiedad, ya que presentan la atribución cognitiva necesaria para interpretar la excitación fisiológica como signos de un estado interno de ansiedad.

1.5.3 Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos y síntomas neuropsiquiátricos asociados con los trastornos de autoinmunidad tiroidea

Se ha sugerido que la relación entre la autoinmunidad tiroidea y la depresión podría tener más que ver con otros mecanismos relacionados con la patogénesis autoinmune de los trastornos tiroideos que con el hipotiroidismo en sí mismo (Carta y cols 2004). Esta hipótesis se basa en el hecho de que varios sistemas de secreción neuroendocrina se hallan implicados en el control de la reacción inmune; una regulación común neuroendocrina que implique a las citoquinas podría contribuir a la patogénesis tanto de los trastornos afectivos como de los trastornos autoinmunes. Estos autores citan evidencias recientes (Elenkov & Chrousos 2002) que sugieren que la autoinmunidad tiroidea podría verse afectada por el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA) a través del equilibrio de citoquinas pro- y antiinflamatorias. En línea con esta teoría, el grupo de Carta también afirma que el aumento de la frecuencia de la depresión en el postparto, asociado también al hecho de que el embarazo parece ser un período “protegido”, podría explicar al menos en parte las consecuencias sobre la autoinmunidad tiroidea de las modificaciones del eje inmunitario

relacionadas con el eje HPA y recuerdan que fenómenos similares se han observado en la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple (Elenkov y cols 2001; Biondi & Zannino 1997).

2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal del presente trabajo es la determinación de la prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en una muestra de pacientes psiquiátricos ingresados en una unidad de estancia breve de un hospital general.

Como objetivos secundarios se plantean la identificación de factores predictivos que indiquen la necesidad de exámenes tiroideos en esta población y la valoración de la pertinencia de las medidas de análisis sistemático de las alteraciones tiroideas como procedimiento de rutina en el protocolo de ingreso de pacientes psiquiátricos en dichas unidades.

La hipótesis principal establece que la prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes psiquiátricos ingresados en unidades de estancia breve de hospitales generales supera el 10%.

La hipótesis secundaria apoya la pertinencia del examen de la función tiroidea como un procedimiento que debe ser incluido en el protocolo de ingreso de cualquier paciente psiquiátrico.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 *DISEÑO*

Esta investigación ha de entenderse como un estudio observacional de una serie de casos, realizado por dos investigadores.

El diseño empleado es el propio de los estudios de observación analíticos, más concretamente se trataría de un estudio ecológico (naturalístico) de direccionalidad simultánea y temporalidad prospectiva (Kramer y Boivin, 1986). Para responder algunas cuestiones se usó un grupo control constituido por pacientes ingresados en otra unidad (Neurología) de forma concurrente (la exposición y resultados eran contemporáneos a la investigación) (Kramer y Boivin, 1986).

3.2 *DESCRIPCIÓN POBLACIÓN*

Tanto los casos como controles proceden del área 6 de Madrid, cuyo hospital de referencia es el Hospital Puerta de Hierro. El área 6 de Madrid se sitúa en la zona oeste de la Comunidad de Madrid tal y como puede observarse en la Ilustración 1.

Ilustración 1. Situación del área 6 de Madrid.



El Hospital Puerta de Hierro es el hospital de referencia de un área de 592.297 habitantes en el año 2004. Tiene un distrito urbano (Moncloa) y dos distritos rurales en clara expansión demográfica- Majadahonda y Collado-Villalba. En ambos distritos se

concentra un importante grupo de inmigrantes fundamentalmente de origen marroquí e hispano-americano. La estructura geográfica y tamaño poblacional puede verse en la Ilustración 2

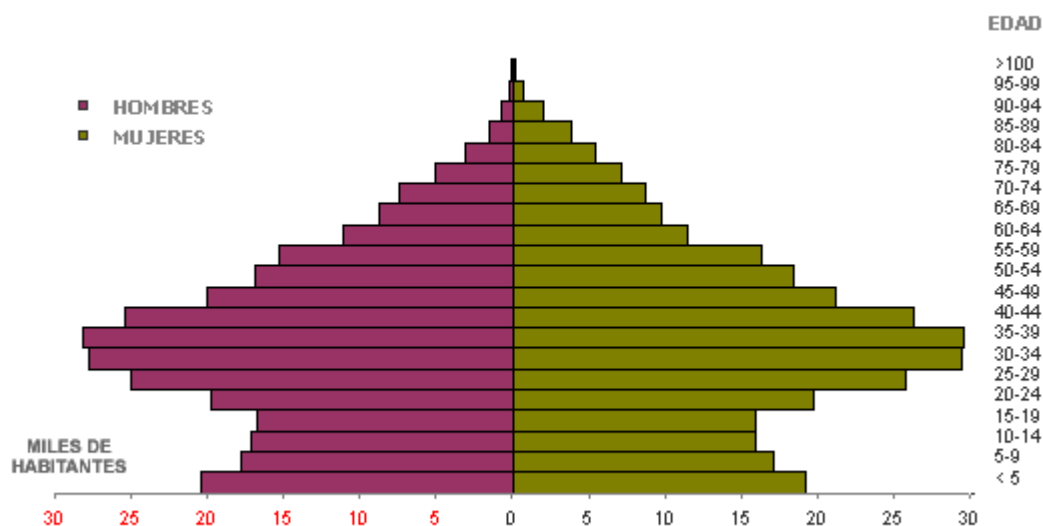
Ilustración 2. Localización y tamaño poblacional de los distritos del área 6.



DISTRITOS SANITARIOS	HABITANTES
MAJADAHONDA	265.756
Boadilla del Monte	32.813
Pozuelo de Alarcón	75.079
Villanueva de la Cañada	31.426
Majadahonda	58.377
Las Rozas	68.061
COLLADO VILLALBA	210.585
Torrelodones	25.120
Galapagar	34.948
San Lorenzo de El Escorial	36.540
Collado Villalba	69.933
Guadarrama	22.448
Cercedilla	12.969
Robledo de Chavela	8.627
MONCLOA	115.956
Ciudad Universitaria- Valdezarza	49.159
Casa de Campo	13.925
Argüelles	25.714
Aravaca	27.158
TOTAL ÁREA	592.297

El área 6 tiene una pirámide de población que muestra que el grueso de la población se concentra entre los 20 y los 55 años, con una proporción muy escasa de individuos menores de edad (Ilustración 3).

Ilustración 3. Pirámide de población del área 6.



Fuente: Comunidad de Madrid. Elaboración a partir de los ficheros oficiales del Instituto Nacional de Estadística. Padrón Continuo 2004.

La unidad de hospitalización de psiquiatría del Hospital Clínica Puerta de Hierro consta de 22 camas y atiende a una población de 592.297 habitantes. Los ingresos se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Características de la unidad de hospitalización 2004.

HOSPITALIZACIÓN	2004
Camas asignadas	22
Total ingresos	456
Ingresos programados	0
Ingresos urgentes	456
Total de estancias	5.564
Total de altas	476

En la casuística (tabla 5) destacan las psicosis, los trastornos de personalidad y control de impulsos, y el abuso de sustancias.

Tabla 5. Casuística de la unidad de hospitalización 2004.

PROCESOS MÁS FRECUENTES: GRD DE 7 O MÁS CASOS				
GRD	TOTAL PACIENTES	ESTANCIA MEDIA (DÍAS)	PESO GRD	DESCRIPCIÓN
430	285	13,15	1,27	PSICOSIS
428	48	7,85	0,58	TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y CONTROL DE IMPULSOS
748	22	11,86	0,80	ABUSO O DEPENDENCIA DE COCAÍNA U OTRAS DROGAS SIN CC
427	20	7,70	0,98	NEUROSIS EXCEPTO DEPRESIVA
425	16	10,38	0,71	REACCIÓN DE ADAPTACIÓN AGUDA Y DISFUNCIÓN PSICOSOCIAL
426	16	14,50	0,55	NEUROSIS DEPRESIVAS
450	15	6,87	0,52	ENVENENAMIENTO Y EFECTO TÓXICO DE DROGAS EDAD>17 SIN CC
582	8	10,50	2,07	LESIONES EXCEPTO TRAUMA MÚLTIPLE CON CC MAYOR
449	7	12,71	1,04	ENVENENAMIENTO Y EFECTO TÓXICO DE DROGAS EDAD>17 CON CC
PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE ALTAS: 94,07%				

3.3 MUESTRA

3.3.1 Criterios de inclusión-exclusión muestral

La muestra está constituida por el 41.6% (n=734) del total (n=1764) de los pacientes ingresados en la Unidad de hospitalización psiquiátrica del Servicio de Psiquiatría del Hospital Puerta de Hierro en el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2000 y finales de Diciembre del año 2005 elegidos de forma aleatoria.

3.3.2 Criterios de inclusión-exclusión grupo de control

Se estableció un grupo de control con los pacientes hospitalizados en el mismo periodo de tiempo en el Servicio de Neurología a los que se les había solicitado pruebas de función tiroidea (n=422).

3.3.3 Procedimiento muestral

Se procedió al screening tiroideo aleatorizado de los pacientes psiquiátricos ingresados en la citada Unidad de Agudos de Hospital General. El número de ingresos en ese periodo fue de 2675, siendo 1764 los diferentes pacientes y fue posible obtener las cifras de hormonas tiroideas en suero en 734 pacientes. Las pruebas se realizaron dentro de los 4 días posteriores al ingreso.

Todos los pacientes ingresados en CPH reciben en el momento del alta su informe clínico en el que figura el diagnóstico. Los diagnósticos son codificados por el servicio de documentación clínica de acuerdo a la CIE-9-MC. Esta información es almacenada en la base de datos central del hospital

- Codificación del diagnóstico
- Codificación del tratamiento

Los datos análisis bioquímicos quedan recogidos en la base de datos del Servicio de bioquímica clínica.

Tanto el archivo central como el servicio de bioquímica ha cedido los datos de los pacientes ingresados en los respectivos servicios de psiquiatría y neurología desde los años 2000 a 2005 con los que se ha generado la base de datos para esta investigación.

3.3.4 Consideraciones éticas

Las exploraciones incluidas en este estudio forman parte del protocolo clínico de actuación de la unidad de psiquiatría y neurología. A todos los pacientes se les informa en el ingreso de las normas de la unidad, del tratamiento y exploraciones rutinarias. Por esta razón no se solicitó consentimiento informado expreso para estos análisis.

A tenor de todas estas consideraciones se pidió la autorización a la Dirección Médica y al Comité de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Puerta de Hierro. Ambos revisaron y aprobaron tanto el diseño como la ejecución del trabajo.

3.3.5 Determinaciones hormonales

Se determinaron los niveles séricos de tirotropina (TSH), tiroxina (T₄), tri-iodo tironina (T₃) y tiroxina libre (T₄-l) mediante la técnica de inmunoensayo quimioluminiscente de micopartículas. Los valores de referencia pueden verse en la Tabla 6.

Tabla 6. Valores de referencia para la TSH, T₃, T₄ y T₄-l.

Hormona	Rangos de normalidad
TSH	0.5-10 mU/l
T ₃	0.8-2 ng/dl
T ₄	5.5-12 µg/dl
T ₄ -l	5-12.5 µg/dl

Para determinar las 4 hormonas se utilizó el kit comercializado bajo el nombre *ARCHITECT*® (*Abbott Laboratories*®). Los kits para cada hormona presentan pequeñas diferencias, por lo que se comentan por separado:

3.3.5.1 ARCHITECT TSH

Es un inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos flexibles, denominados *Chemiflex* para determinar la presencia de hormona estimulante del tiroides (TSH) en suero o plasma.

3.3.5.1.1 Principios biológicos del procedimiento

En el primer paso se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anti-beta-TSH. La TSH presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anti-TSH. Después del lavado, y ya en el segundo paso, se añade el conjugado de anti-alfa-TSH marcado con acridinio. Se añaden las soluciones pre-activadora y activadora a la mezcla de reacción y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de TSH en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del *ARCHITECT i*.

3.3.5.1.2 Características específicas del funcionamiento

Precisión

El ensayo ARCHITECT TSH ha sido diseñado para tener una precisión < 10% (CV total).

Se realizó un estudio basado en el protocolo EP5-A del NCCLS con el ensayo ARCHITECT –FSH.

Recuperación

El ensayo ARCHITECT TSH se ha diseñado para tener una recuperación media de 100 +/- 10% en el análisis de muestras a las que se les habían añadido concentraciones de muestras conocidas de TSH.

Sensibilidad

La sensibilidad funcional, definida como la concentración de TSH que puede ser medida con un Coeficiente de varianción interensayo de 20%. El análisis ARCHITECT TSH ha sido diseñado para tener una sensibilidad funcional menor o igual a 0.01microUI/mL, cumpliendo los requerimientos de los análisis de tercera generación de TSH.

La sensibilidad analítica se ha diseñado para tener un límite de detección menor o igual a 0.0025microUI/ml. Este límite de detección se define como la concentración equivalente a la media más dos desviaciones estandar de los replicados del ARCHITECT TSH Master Check Nivel 0 (0.0 microUI/mL).

La especificidad analítica en el metodo ARCHITECT TSH ha sido diseñada para tener una especificidad analítica media < 10% de reactividad cruzada con las siguientes sustancias a los niveles de concentración referidos mas abajo en muestras de suero humano conteniendo TSH en rangos normales:

FSH menor o igual a 500 mUI/mL

LH	menor o igual a 500 mUI/mL
hCG	menor o igual a 200.000 mUI/mL

Interferencia

El ensayo ARCHITECT TSH se ha diseñado para tener una interferencia potencial media < 10% con la hemoglobina, bilirrubina, triglicéridos y proteínas en los niveles siguientes:

Hemoglobina	menor o igual a 500 mg/dl
Bilirrubina	menor o igual a 20 mg/dl
Triglicéridos	menor o igual a 3000 mg/dl
Proteínas	menor o igual a 2 g/dL y 12 g/dl

3.3.5.2 ARCHITECT T4 libre

Es un inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos flexibles, denominados *Chemiflex* para determinar la presencia de tiroxina libre, no unida a proteínas en suero o plasma humano.

3.3.5.2.1 Principios biológicos del procedimiento

En el primer paso, se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anti-T4. La T4 libre presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anti-T4. Después del lavado, y ya en el segundo paso, se añade el conjugado de T3 marcado con acridinio. Se añaden las soluciones pre-activadora y activadora a la mezcla de reacción y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversamente proporcional entre la

concentración de T4 libre presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del *ARCHITECT i*.

3.3.5.2.2 Características Específicas del Funcionamiento

Precisión

El ensayo *ARCHITECT* T-4 libre ha sido diseñado para tener una precisión tal que el CV total sea < 10% para concentraciones situadas en el intervalo del control bajo (0.65 ng/dl), del control medio (1.2 ng/dl) y del control alto (2.8 ng/dl). Se realizó un estudio basado en el protocolo EP5-A del NCCLS con el ensayo *ARCHITECT* T-4 libre.

La sensibilidad analítica se ha diseñado para tener un límite de detección menor o igual a 0,4 ng/dl.

Este límite de detección se define como la concentración equivalente a la media más dos desviaciones estandar de los replicados del *ARCHITECT* T-4 libre Master Check Nivel 0 (0.0 ng/dl).). El límite de detección (linealidad en bajas concentraciones) se define en los pámetros del ensayo *ARCHITECT* T4 como de 0,4 ng/dl.

La especificidad analítica en el metodo *ARCHITECT* T-4 libre se ha diseñado para tener una especificidad analítica media < o igual a 0,0035% de reactividad cruzada con la triyodotironina (T3) a una concentración de 12.000 ng/dl en una muestra que contenía 0,5 ng/dl de T4 libre.

Interferencia

El ensayo *ARCHITECT* T-4 libre se ha diseñado para tener una interferencia potencial media < 10% con la hemoglobina, bilirrubina, triglicéridos y proteínas en las concentraciones indicadas a continuación:

Hemoglobina	menor o igual a 500 mg/dl
Bilirrubina	menor o igual a 20 mg/dl

Triglicéridos	menor o igual a 3000 mg/dl
Proteínas	menor o igual a 12 g/dl

3.3.6 Análisis de costes directos y estudio de efectividad del screening

Existen muchas maneras de determinar el “coste” real de una prueba de screening (Petitti, 1994). La forma más utilizada para calcular cuánto cuesta una prueba de screening es considerar el “coste facturado”, es decir, lo que se cobra por realizar el test. El coste facturado de una prueba de screening es relevante desde el punto de vista de la entidad pagadora, pero podría no representar el valor real del test (Finkler, 1982). Una alternativa es tener en cuenta el “coste de producción”, que representa el coste que la realización del test representa para el laboratorio. El coste de producción es importante desde el punto de vista del proveedor de servicios, ya que los costes de producción de muchos tests realizados en hospitales universitarios frecuentemente exceden el coste facturado, especialmente si todos los costes de infraestructura están incluidos en el coste de producción. Incluso esta última cifra podría no representar el “coste” real de una prueba de screening. Probablemente es más importante considerar cuál es el coste que se requiere para conseguir el objetivo final para el que se realiza la prueba. Si, por ejemplo, el objetivo de una prueba de screening es detectar casos de un trastorno (en este caso, tiroideo) y lograr una intervención terapéutica que reduzca la morbilidad, el “coste” real de la prueba representa el coste total de evitar una enfermedad y/o fallecimiento (“coste-beneficio” de la prueba).

En este trabajo nos vamos a centrar solamente en los costes directos de las pruebas de screening de función tiroidea, y compararemos dichos costes con los generados por otras pruebas de screening que se realizan de forma rutinaria en pacientes psiquiátricos

ingresados (hemograma, bioquímica, etc.) y que están incluidas en las recomendaciones de instituciones como la American Psychiatric Association (Allen y cols., 2002), entre otras.

Para analizar la relación coste-efectividad de las pruebas de screening tiroideo realizaremos una aproximación a la metodología del Número Necesario de Screening (NNS), y lo compararemos con los NNS de otras pruebas bioquímicas recogidas en los mismos pacientes.

El Número Necesario de Screening (NNS) surgió como una medida análoga al NNT (número necesario de tratamiento), calculada como el recíproco de la reducción absoluta del riesgo. El NNS es uno de los criterios mediante los que se puede estimar la eficacia de un programa de screening. Estos datos permiten a los clínicos y a las autoridades sanitarias priorizar las diferentes estrategias de screening.

Distintos autores han desarrollado el concepto del NNS. Rembold (1998) definió el NNS como el número de individuos a los que hay que aplicar la prueba de screening para prevenir una muerte o un efecto adverso, y propuso la utilización del NNS como base para elaborar una estrategia de screening de enfermedades.

Richardson (2001) criticó el hecho de que el NNS no tenía en cuenta la participación ni los efectos de la selección en los ensayos clínicos de screening, y propuso una nueva medida: el Número de Screenings Necesarios (Number Needed to be Screened, NNBS). El NNBS se derivaba del NNT, ajustado para la participación en el screening y para los efectos de selección asociados con la participación. Esta crítica no es aplicable a los estudios observacionales (como el presente trabajo).

El NNS puede ser calculado a partir de las cifras de mortalidad y de reducción absoluta del riesgo obtenidas en un programa de prevención. Otro método consiste en

multiplicar el NNT por el número de individuos a los que se debe aplicar la prueba de screening para detectar un paciente con la enfermedad o con un paciente con alteraciones analíticas (Boomsma y cols., 2000). Basándonos en cifras publicadas, los NNS anuales para prevenir una muerte en programas de prevención actuales en la práctica general en Holanda son aproximadamente de 2560 para el screening de cáncer de cuello del útero, 1000 para el screening de cáncer de mama, y 2340 para el screening de la hipertensión en pacientes entre 55 y 75 años (Boomsma y cols., 2000). Dependiendo de las características de cada programa de prevención, se han encontrado cifras de NNS de 418 para la dislipemia si la detección era seguida de un tratamiento con estatinas durante 5 años. Esto quiere decir que una muerte en 5 años podría haberse prevenido mediante el screening (Rembold, 1998).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1 Procesamiento de datos

Se generó un base de datos apartir de las bases de datos de los Servicios de Bioquímica y Archivo. Los pacientes se identificaron por el número de historia y la fecha del ingreso (base de datos del S° de Documentación y Archivos) y extracción (base de datos del S° de Bioquímica). La base de datos fue gestionada con el programa Access de Microsoft v. 2003.

3.4.2 Contraste de hipótesis

Todos los análisis estadísticos se hicieron con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v. 13.0 para Windows Xp.

Se han usado técnicas univariantes (t de Student para variables cuantitativas y Chi cuadrado, prueba exacta de Fisher para dos colas en tablas de contingencia 2X2, para las

cualitativas) para comprobar la relación entre las alteraciones tiroideas y el resto de las variables incluidas en el estudio, estableciéndose el nivel de significación en $\alpha < 0.1$.

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística con el método de eliminación progresiva (como criterio de ajuste del modelo se usó la razón de verosimilitud) considerando como variable dependiente la existencia o no de alteraciones tiroideas y como variables independientes aquellas para las que las pruebas estadísticas univariantes eran significativas.

Esta técnica crea un modelo probabilístico que permite estimar el riesgo (mediante odds ratio que proporciona el modelo) que comportan los distintos valores de variables independientes sobre una variable dependiente dicotómica (existencia o no de alteraciones tiroideas). En nuestro caso el uso de esta técnica identifica a los factores que pueden estar asociados a alteraciones tiroideas, y por tanto pueden servir de guía a la hora de hacer un screening de patología tiroidea en enfermos con trastornos psiquiátricos.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN MUESTRAL

El total de los ingresos registrados en la base de datos de los Servicios de Psiquiatría y Neurología entre los años 2000 y 2005 puede verse en la Tabla 7. El número de pacientes correspondientes a estos ingresos queda detallado en la Tabla 8

En total 82 pacientes, 37 en el Servicio de Psiquiatría y 45 en el de Neurología tuvieron alteraciones tiroideas con repercusiones clínicas (Tabla 9).

Tabla 7. Total de ingresos en la planta de psiquiatría y controles seleccionados en neurología con hormonas tiroideas

	Servicio		
Año	Neurología	Psiquiatría	Total
2000	59	331	390
2001	73	473	546
2002	40	469	509
2003	0	422	422
2004	183	484	667
2005	78	496	574
Total	433	2675	3108

Tabla 8. Total de pacientes ingresados en la planta de psiquiatría y controles seleccionados en neurología con hormonas tiroideas

Pacientes	n	%
Neurología	422	19.3
Psiquiatría	1764	80.7
Total	2186	100.0

Tabla 9. Pacientes con alteraciones clínicas en la planta de psiquiatría y controles seleccionados en neurología con hormonas tiroideas, entre paréntesis códigos CIE-9MC correspondientes.

Servicio	Alteraciones del tiroides					Total
	Alteraciones inespecíficas tiroideas	Bocio eutiroideo (241)	Hipertiroidismo (242)	Hipotiroidismo adquirido (244)	Tiroiditis (245)	
Neurología	3	5	2	32	3	45
Psiquiatría	1	1	7	26	2	37
Total	4	6	9	58	5	82

De todos los pacientes atendidos se seleccionaron aleatoriamente los que se reflejan en la Tabla 10.

Tabla 10. Pacientes seleccionados que forman parte del estudio.

Servicio	n	%
Psiquiatría	734	63.5
Neurología	422	36.5
Total	1156	100.0

Los ingresos de los pacientes seleccionados se detallan en la Tabla 11.

Tabla 11. Pacientes seleccionados y número de ingresos por paciente

Neurología	Número de ingresos	Pacientes	%	Ingresos	% acumulado
	1	412	97.6	412	97.6
	2	9	2.1	18	99.8
	3	1	0.2	3	100.0
	Total	422	100.0	433	
Psiquiatría	Número de ingresos	Pacientes	%	Ingresos	% acumulado
	1	427	58.2	427	58.2
	2	152	20.7	304	78.9
	3	71	9.7	213	88.6
	4	31	4.2	124	92.8
	5	27	3.7	135	96.5
	6	10	1.4	60	97.8
	7	6	0.8	42	98.6
	8	4	0.5	32	99.2
	9	1	0.1	9	99.3
	10	1	0.1	10	99.5
	12	1	0.1	12	99.6
	13	1	0.1	13	99.7
	15	1	0.1	15	99.9
	17	1	0.1	17	100.0
	Total	734	100.0	1413	

Neurología	n	422
	Media	1.03
	Error típico de la media	0.01
	Desviación típica	0.17
	Rango	2
Psiquiatría	n	734
	Media	1.93
	Error típico de la media	0.06
	Desviación típica	1.68
	Rango	16

Los 422 pacientes del Servicio de Neurología presentan una media de 1.03 ingresos (Desviación típica=0.17), mientras que los 734 pacientes del Servicio de Psiquiatría tenían una media de 1.93 ingresos (Desviación típica=1.68).

4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

La distribución por sexos de los casos (psiquiatría) y los controles (neurología) puede verse en la Tabla 12.

Las distribuciones por sexos de los casos (Servicio de Psiquiatría) y del grupo control (Neurología) están rayando la significación estadística (Test exacto de Fisher $p=0.051$).

Tabla 12. Distribución por sexos de los casos (psiquiatría) y los controles (neurología)

			Servicio		Total
			Neurología	Psiquiatría	
Sexo	Varón	n	190	375	565
		%	45.0%	51.1%	48,9%
	Mujer	n	232	359	591
		%	55.0%	48.9%	51,1%
Total		n	422	734	1156
		%	100,0%	100.0%	100.0%

Las diferencias de edades entre el grupo de los casos y el grupo control son estadísticamente significativas ($t=21,925$; $gl=1118$, $p<0.001$) (

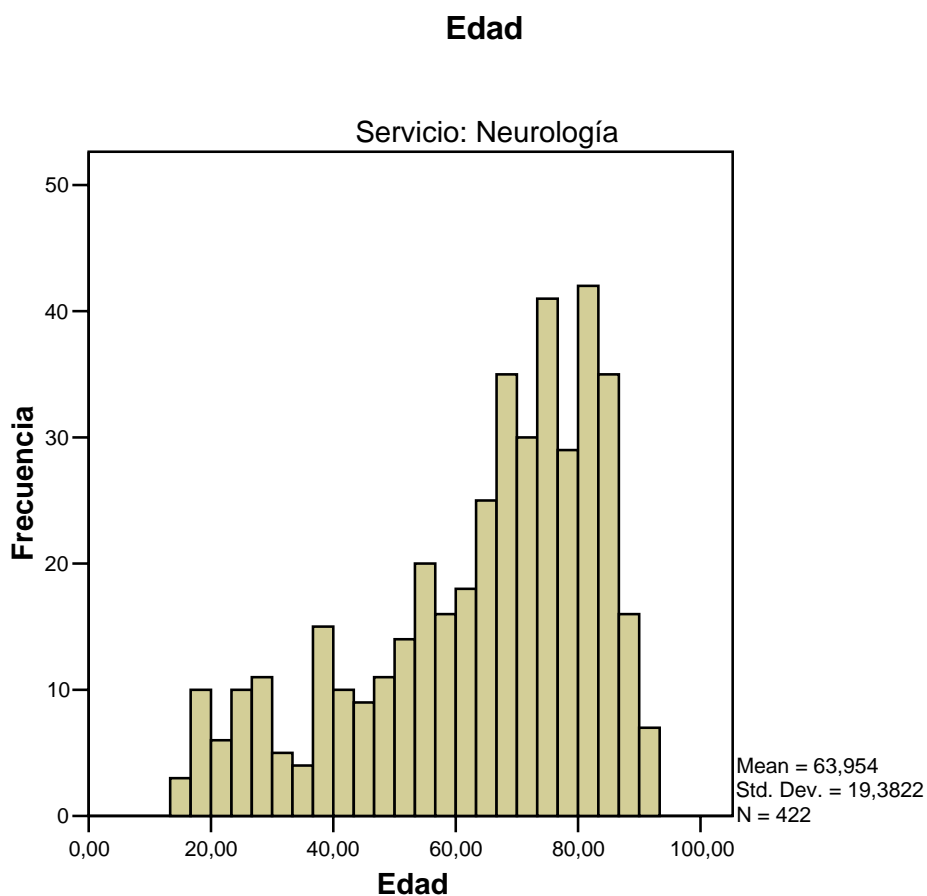
Tabla 13). Las edades son mayores en neurología (Media=63.95; Desviación típica=19.38) que en psiquiatría (Media=40.95; Desviación típica=15.41).

Tabla 13. Edades del grupo de los casos y del grupo control.

Neurología	n	422
	Media	63.95
	Error típico de la media	0.94
	Desviación típica	19.38
	Rango	78.93
Psiquiatría	n	698
	Media	40.95
	Error típico de la media	0.58
	Desviación típica	15.41
	Rango	68.96

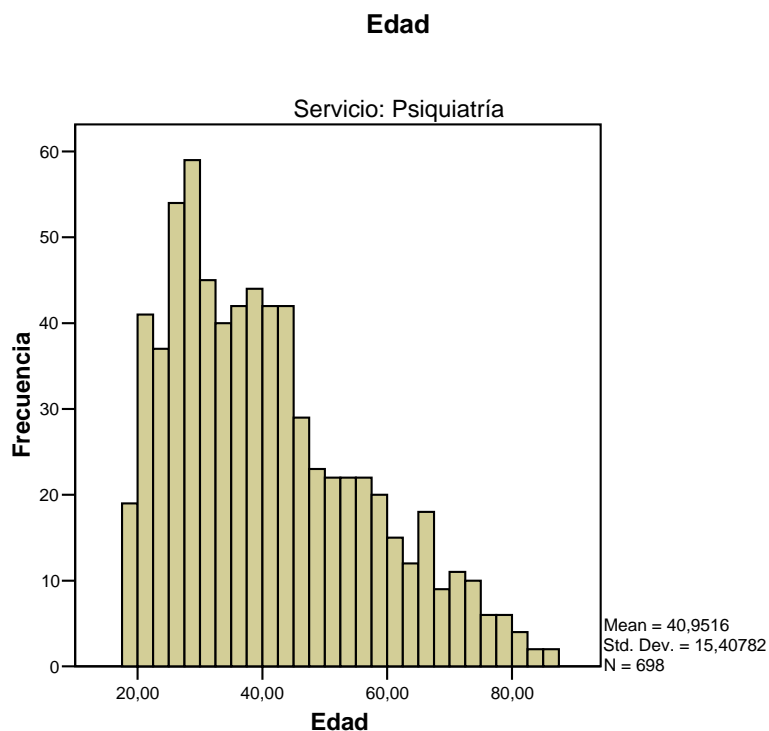
La distribución por edades de los pacientes del Servicio de Neurología puede verse en la Ilustración 4.

Ilustración 4. Distribución por edades de los pacientes del Servicio de Neurología.



La distribución por edades de los pacientes del Servicio de Psiquiatría se muestra en la Ilustración 5.

Ilustración 5. Distribución por edades de los pacientes del Servicio de Psiquiatría



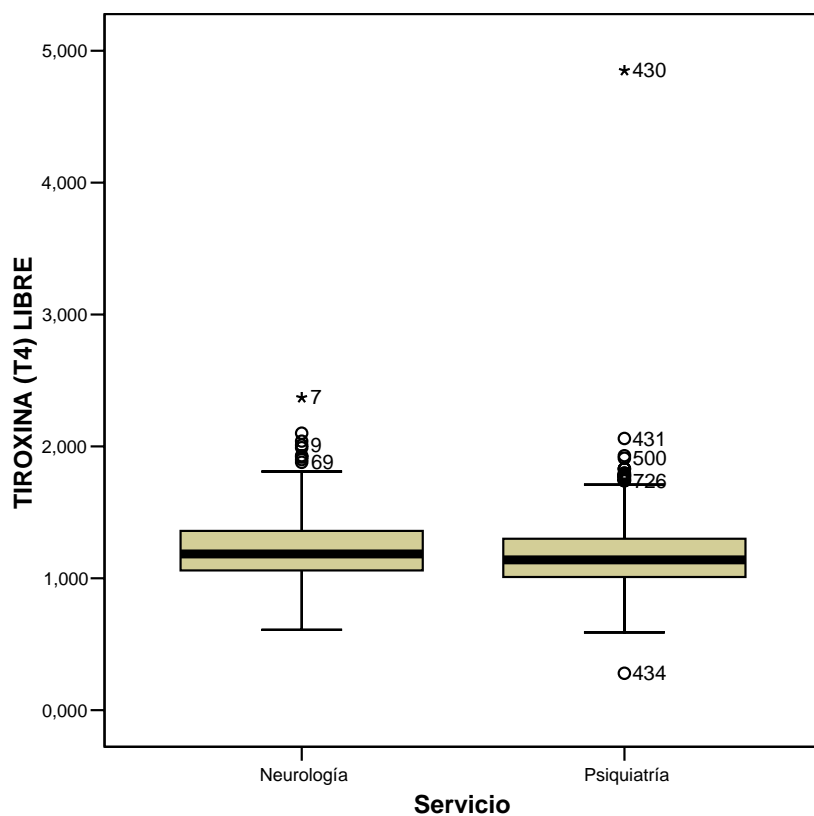
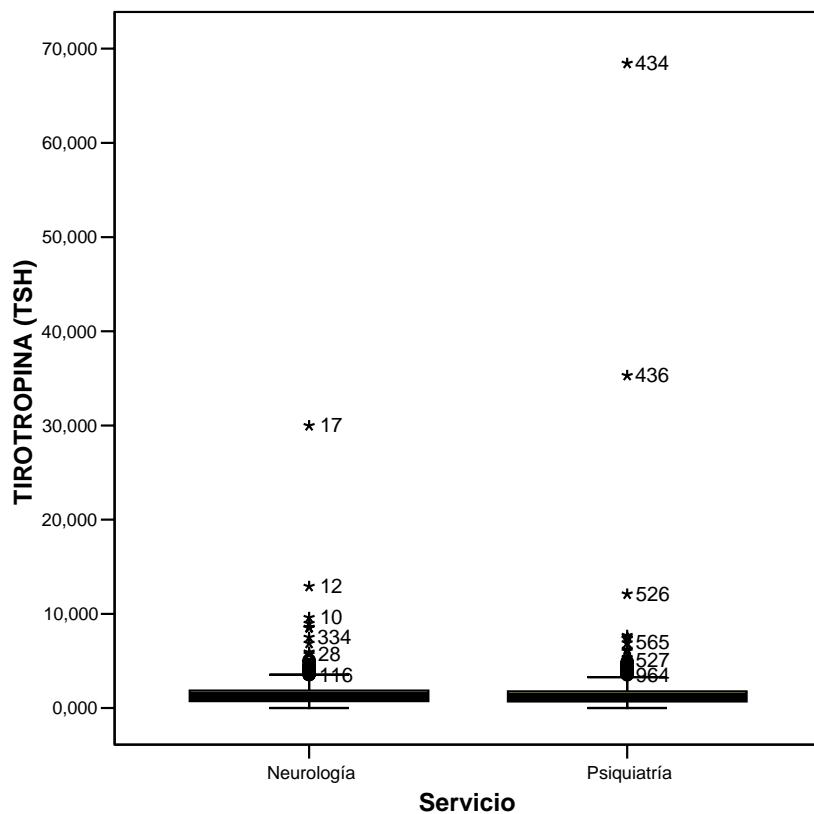
4.3 DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS

Los diagnósticos psiquiátricos de los pacientes del Servicio de Psiquiatría se recogen en la Tabla 14.

Tabla 14. Diagnósticos psiquiátricos de los pacientes del Servicio de Psiquiatría.

Diagnósticos	N	%
F00-F09 Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos	25	3.4
F10-F19 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas.	69	9.4
F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes.	307	41.8
F30-39 Trastornos del humor (afectivos)	228	31.1
F40-49 Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos.	60	8.2
F50-59 Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos.	6	0.8
F60-69 Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto.	58	7.9
F70-79 Retraso mental.	8	1.1
F80-89 Trastornos del desarrollo psicológico.	0	0.0
F90-98 Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia.	0	0.0
X00-X99 Capítulo X	20	2.7
Y00-Y98 Capítulo Y	0	0.0
Z00-Z99 Factores que influyen en el estado de salud y en el contacto con los servicios sanitarios.	13	1.8

4.4 ESTIMACIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS



Los valores medios de TSH y T4 libre de los pacientes del Servicio de Neurología (controles) y Psiquiatría (casos) están representados en la Tabla 15.

Tabla 15. Valores medios de TSH y T4 libre de los pacientes del Servicio de Neurología (controles) y Psiquiatría (casos).

Estadísticos descriptivos								
Servicio		N	Mínimo	Máximo	Media		Desv. típ.	Varianza
		Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico	Estadístico	Estadístico
Neurología	TIROTROPINA (TSH)	422	.000	29.970	1.60768	.095637	1.964635	3,860
	TIROXINA (T4) LIBRE	418	.610	2.370	1.22239	.012110	.247595	,061
	N válido (según lista)	418						
Psiquiatría	TIROTROPINA (TSH)	726	.000	68.440	1.54726	.111142	2.994645	8,968
	TIROXINA (T4) LIBRE	727	.280	4.850	1.16641	.009888	.266605	,071
	N válido (según lista)	726						

Por servicios, hay diferencias casi significativas en la distribución de las anomalías de la TSH (Tabla 16) (χ^2 de Pearson=5.54; gl=2; p=0.063). En cuanto a las medidas de T4 libre, no existen diferencias significativas entre los casos y los controles (

Tabla 17) (χ^2 de Pearson=4.52; gl=2; p=0.104).

Tabla 16. Distribución de las alteraciones analíticas de la TSH en casos y controles.

		Servicio		
TSH		Neurología	Psiquiatría	Total
Elevada	n	11	11	22
	%	2.6	1.5	1.9
Baja	n	39	45	84
	%	9.2	6.2	7.3
Normal	n	372	670	1042
	%	88.2	92.3	90.8
Total	n	422	726	1148
	%	100.0	100.0	100.0

Tabla 17. Distribución de las alteraciones analíticas de la TSH en casos y controles.

		Servicio		
T4 Libre		Neurología	Psiquiatría	Total
Elevada	n	5	2	7
	%	1.2	0.3	0.6
Baja	n	5	5	10
	%	1.2	0.7	0.9
Normal	n	408	720	1128
	%	97.6	99.0	98.5
Total	n	418	727	1145

	%	100.0	100.0	100.0
--	---	-------	-------	-------

4.5 CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A ALTERACIONES TIROIDES

4.5.1 Servicio de procedencia

Existen diferencias significativas entre los porcentajes de pacientes con alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en el grupo de los casos y el de los controles (Tabla 18) (Test exacto de Fisher $p<0.001$). La prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas es mayor en el grupo control del Servicio de Neurología.

Tabla 18. Pacientes con alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en el grupo de los casos y en el grupo control.

			Servicio		Total
			Neurología	Psiquiatría	
Alteraciones analíticas o clínicas tiroideas	No	n	345	657	1002
		%	81.8	89.5	86.7
	Sí	n	77	77	154
		%	18.2	10.5	13.3
Total		n	422	734	1156
		%	100.0	100.0	100.0

Por tanto, los siguientes factores se calcularán teniendo en cuenta el servicio de procedencia de los pacientes (Neurología o Psiquiatría).

4.5.2 Sexo

En los pacientes del Servicio de Neurología existen diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en hombres y mujeres (Tabla 19) (Test exacto de Fisher $p<0.001$). La prevalencia es mayor en mujeres.

En los pacientes del Servicio de Psiquiatría también existen diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en hombres

y mujeres (Tabla 20) (Test exacto de Fisher $p=0.016$). La prevalencia es mayor en mujeres (Odds Ratio [OR] para las mujeres=1.841 [IC 95% 1.133-2.993]).

Tabla 19. Prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en hombres y mujeres en el servicio de Neurología.

Alteraciones analíticas o clínicas tiroideas		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
No	n	171	174	345
	%	90.0	75.0	81.8
Sí	n	19	58	77
	%	10.0	25.0	18.2
Total	n	190	232	422
	%	100.0	100.0	100.0

Tabla 20. Prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en hombres y mujeres en el servicio de Psiquiatría.9918

Alteraciones analíticas o clínicas tiroideas		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
No	n	329	294	623
	%	91.9	86.5	89.3
Sí	n	29	46	75
	%	8.1	13.5	10.7
Total	n	358	340	698
	%	100.0	100.0	100.0

4.5.3 Edad

En el grupo de pacientes del Servicio de Neurología existen diferencias significativas entre las edades de los pacientes con (Media=68.8; Desviación típica=17.1;) y sin (Media=62.9; Desviación típica=19.7;) alteraciones analíticas o clínicas tiroideas ($t=-2.45$; $gl=420$; $p=0.015$).

En el grupo de pacientes del Servicio de Psiquiatría no existen diferencias significativas entre las edades de los pacientes con (Media=43.0; Desviación típica=16.1;) y sin (Media=40.7; Desviación típica=15.3;) alteraciones analíticas o clínicas tiroideas ($t=-1.23$; $gl=696$; $p=0.220$).

4.5.4 Diagnóstico

En cuanto al efecto del diagnóstico psiquiátrico, en el grupo de pacientes del Servicio de Psiquiatría existen diferencias significativas entre la prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en los individuos con o sin diagnósticos del grupo F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes (χ^2 de Pearson=4.02; gl=1; p=0.045). La prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas es menor en los individuos con diagnósticos del grupo F20-29 (OR para el diagnóstico del grupo F20-29=0.598) (

Tabla 21).

RESULTADOS

Tabla 21. Diagnósticos psiquiátricos y alteraciones analíticas o clínicas tiroideas.

Diagnósticos		Alteraciones analíticas o clínicas tiroideas		Total
		No	Sí	
F00-F09 Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos (Test exacto de Fisher p=1.000)	No	634 (89.4%)	75 (10.6%)	709 (100.0%)
	Sí	23 (92.0%)	2 (8.0%)	25 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F10-F19 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas (Test exacto de Fisher p=0.145)	No	599 (90.1%)	66 (9.9%)	665 (100.0%)
	Sí	58 (84.1%)	11 (15.9%)	69 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes (Test exacto de Fisher p=0.051)	No	374 (87.6%)	53 (12.4%)	427 (100.0%)
	Sí	283 (92.2%)	24 (7.8%)	307 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F30-39 Trastornos del humor (afectivos) (Test exacto de Fisher p=0.194)	No	458 (90.5%)	48 (9.5%)	506 (100.0%)
	Sí	199 (87.3%)	29 (12.7%)	228 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F40-49 Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (Test exacto de Fisher p=0.507)	No	605 (89.8%)	69 (10.2%)	674 (100.0%)
	Sí	52 (86.7%)	8 (13.3%)	60 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F50-59 Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos (Test exacto de Fisher p=1.000)	No	651 (89.4%)	77 (10.6%)	728 (100.0%)
	Sí	6 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F60-69 Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto (Test exacto de Fisher p=1.000).	No	605 (89.5%)	71 (10.5%)	676 (100.0%)
	Sí	52 (89.7%)	6 (10.3%)	58 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F70-79 Retraso mental (Test exacto de Fisher p=0.590).	No	650 (89.5%)	76 (10.5%)	726 (100.0%)
	Sí	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F80-89 Trastornos del desarrollo psicológico.	No	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	Sí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
F90-98 Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia.	No	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	Sí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
X00-X99 (Test exacto de Fisher p=0.457).	No	640 (89.6%)	74 (10.4%)	714 (100.0%)
	Sí	17 (85.0%)	3 (15.0%)	20 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
Y00-Y98	No	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	Sí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	
Z00-Z99 Factores que influyen en el estado de salud y en el contacto con los servicios sanitarios (Test exacto de Fisher p=0.381).	No	644 (89.3%)	77 (10.7%)	721 (100.0%)
	Sí	13 (100.0%)	0 (0.0%)	13 (100.0%)
	Total	657 (89.5%)	77 (10.5%)	734 (100.0%)
	No	Sí	Total	

4.6 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Por su importancia en estudios previos se incluyó en el modelo inicial de la regresión logística, la edad, el padecer trastorno mental orgánico y padecer trastornos afectivos. Gracias a esta técnica multivariante se puede precisar la fuerza de la asociación entre estas variables y la patología tiroidea teniéndolas en cuenta de forma global. Por tanto ayuda a determinar la probabilidad que tiene un paciente de presentar alteraciones tiroideas de acuerdo a presentar o no las variables del modelo de regresión logística.

El modelo obtenido con la regresión logística presentaba un ajuste bueno (Hosmer –Lemeshow $\chi^2=3.2$, gl=5, p=0.670), clasificando correctamente al 72.6% de la muestra con una sensibilidad de 40.3% y una especificidad de 76.4% con un punto de corte de 0.15. Es decir aplicando este modelo se puede detectar el 40% de los pacientes psiquiátricos ingresados que presentan alteraciones tiroideas, con la seguridad de que más del 80% de ellos las padecen. Las cinco variables que se incluyen en el modelo son sexo (χ^2 Wald=8.0, gl=1, p=0.005), diagnóstico del grupo F10-19 (χ^2 Wald=15.8, gl=1, p<0.001), diagnóstico del grupo F30-39 (χ^2 Wald=5.2, gl=1, p=0.023), y diagnóstico del grupo F40-49 (χ^2 Wald=4.9, gl=1, p=0.026).

Los odds ratios para estas variables (Tabla 22), muestran que hay más riesgo de sufrir alteraciones de los niveles hormonales en mujeres y pacientes con diagnósticos de los grupos F10-19, F30-39 y F40-49.

Tabla 22. Odds ratio para las variables incluidas en el modelo de regresión logística.

	OR	IC 90%
Sexo (Mujer/hombre)	2.02	1.24-3.31
Diagnósticos del grupo F10-19 (Si/No)	2.52	1.70-2.84
Diagnósticos del grupo F30-39 (Si/No)	1.66	1.07-2.58
Diagnósticos del grupo F40-49 (Si/No)	1.86	1.08-3.21

En un intento de estimar la relación coste-beneficio del screening sistemático de las alteraciones de la función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados, hemos comparado el coste y el rendimiento (expresado en Número Necesario de Screening [NNS], número de pacientes a los que hay que realizar screening para detectar a 1 con alteraciones del tiroides) del screening de función tiroidea con el coste y el rendimiento de otras pruebas de laboratorio que se realizan de forma rutinaria en los pacientes de los Servicios de Psiquiatría (como por ejemplo el hemograma o los análisis bioquímicos con parámetros como la glucosa, el colesterol, el ácido úrico, etc.).

4.7 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE COSTES DIRECTOS Y DEL ESTUDIO DE EFECTIVIDAD DEL SCREENING

Los costes directos de cada una de las determinaciones analíticas, incluyendo las pruebas de función tiroidea (TSH, T4 libre, T3 libre), se presentan en la

Tabla 23. En la columna “NNS” hemos calculado el número de pacientes a los que es necesario aplicar la prueba de screening para detectar al menos un paciente con valores alterados en dicha prueba. En la columna “NNS*Coste directo por prueba” hemos calculado la cantidad (en euros) que habría que gastar para detectar al menos un paciente con valores alterados en la prueba de screening. El coste total del conjunto de pruebas bioquímicas (excluyendo las pruebas de función tiroidea) incluidas en el análisis rutinario realizado a los pacientes psiquiátricos ingresados (

RESULTADOS

Tabla 23) es de 2.82 euros, más 0.30 euros del coste del kit de extracción (3.12 euros en total).

Tabla 23. Numero necesario de screening (NNS), costes directos de las pruebas de screening, y costes para detectar 1 caso de alteración analítica

PRUEBA	Costes directos (euros)	n	alterado	%	NNS	NNS*Coste directo por prueba
Colesterol Total	0.13	750	128	19.5	2.9	0.38
Lactato deshidrogenasa	0.14	750	184	24.5	4.1	0.57
Colesterol HDL	0.70	661	154	23.3	4.3	3.01
Colesterol LDL	No disponible	657	128	19.5	5.1	No disponible
Tryodotironina libre (T3)	2.40	571	99	17.3	5.8	13.92
Acido Úrico	0.16	751	114	15.2	6.6	1.06
Urea	0.20	751	109	14.5	6.9	1.38
Fosfatasa Alcalina	0.15	750	105	14.0	7.1	1.07
Alaninaminotransferasa (ALT)	0.14	735	95	12.9	7.7	1.08
Bilirrubina Total	0.15	750	83	11.1	9.0	1.35
Gammaglutamiltransferasa (GGT)	0.18	735	72	9.8	10.2	1.84
Cloro	0.02	715	59	8.3	12.1	0.24
Tirotropina (TSH)	2.40	722	63	8.0	12.5	30.00
Proteinas Totales	0.06	750	60	8.0	12.5	0.75
Creatinina	0.03	750	59	7.9	12.7	0.38
Aspartatoaminotransferasa (AST)	0.14	750	57	7.6	13.2	1.85
Calcio	0.12	752	52	6.9	14.5	1.74
Glucosa	0.07	750	51	6.8	14.7	1.03
Trigliceridos	0.35	661	41	6.2	16.1	5.64
Albumina	0.04	750	45	6.0	16.7	0.67
Potasio	0.02	722	30	4.2	24.1	0.48
Sodio	0.02	722	23	3.2	31.4	0.63
Tiroxina (T4) Libre	2.40	785	11	1.4	71.4	171.36

5 DISCUSIÓN

5.1 REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

La comparación de los resultados obtenidos con los publicados en otros trabajos en nuestro medio informará si la muestra empleada es representativa de las alteraciones del tiroides en la población psiquiátrica española, permitiendo por tanto generalizar las conclusiones que se obtengan.

En otros países de nuestro entorno, existen numerosos artículos sobre la prevalencia de las alteraciones del tiroides en pacientes hospitalizados. Sin embargo, sólo algunos abordan las alteraciones del tiroides en la población de pacientes psiquiátricos hospitalizados.

En España sólo hemos podido encontrar un estudio de nuestro mismo grupo que estudia la prevalencia de las alteraciones tiroideas en pacientes psiquiátricos hospitalizados (Arce Cordón y cols., 1999). Durante un año se realizaron determinaciones sistemáticas de hormonas tiroideas a 172 pacientes ingresados en una unidad de psiquiatría de un hospital general en los primeros días del ingreso. Mediante regresión logística se buscaron los factores relacionados con presentar alteraciones tiroideas. El 30.8% de los pacientes presentaba alteraciones analíticas y un 5.2% patología tiroidea. Estos valores son mayores que los observados en el presente estudio. El modelo obtenido con la regresión logística presentaba un ajuste bueno ($\text{Chi}^2=20.89$, $\text{gl}=4$, $p<0.0001$), clasificando correctamente al 69 % de la muestra con una sensibilidad de 0.38 y una especificidad de 0.83, incluyendo 5 variables (sexo femenino, esquizofrenia, episodios previos de enfermedad mental, tratamiento con litio, padecer una enfermedad infecciosa). Las conclusiones del estudio eran que el sexo femenino, el diagnóstico de esquizofrenia y el tratamiento con litio son las

tres condiciones que podrían aconsejar el screening sistemático de la función tiroidea en el momento de ingreso en una unidad de psiquiatría (Arce Cordón y cols., 1999). Paradójicamente, en el presente trabajo el diagnóstico de esquizofrenia es un factor protector frente a las alteraciones analíticas o clínicas del tiroides.

Aparte de este estudio, los únicos estudios en pacientes ingresados que hemos hallado eran en ancianos hospitalizados (Betancor y cols., 2004). También hemos encontrado estudios en atención primaria (Ibars y Diez, 2005;). Las cifras de prevalencia de alteraciones tiroideas en ancianos hospitalizados oscilaban entre el 5.5% y el 7.66% según el tipo de unidad (Agudos y Media Estancia, respectivamente) (Ibars y Diez, 2005). Sin embargo, debido a que la prevalencia de los trastornos tiroideos aumenta con la edad, y a que los pacientes estudiados presentaban una alta proporción de enfermedades físicas (Hollowell y cols., 2002; Canaris y cols., 2000; Helfland & Redfern, 1998; Wang & Crapo 1997; Helfland & Crapo 1990; Kung & Janus, 1996; Rivolta y cols., 1999; Tunbridge y cols., 1977), no resulta de utilidad comparar estas cifras con nuestros resultados en pacientes psiquiátricos y neurológicos.

En cuanto a los estudios realizados en otros países, la prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas del tiroides se encuentra dentro del rango de los hallados en otros estudios en unidades de hospitalización psiquiátrica, que oscilan entre el 2.6% y el 36.4% (Chopra y cols, 1990; Enns y cols, 1992; Fava y cols., 1995; Ryan y cols., 1994; White & Barraclough, 1988; Lederbogen y cols, 2001; Sim y cols, 2002; Nicholson y cols 1976; Cohen & Swigar 1979; Carney y cols, 1981; Banister y cols 1987; Ryan y cols 1994).

En nuestra muestra, las alteraciones analíticas o clínicas del tiroides eran más prevalentes en las mujeres que en los hombres, tanto en los pacientes del Servicio de Neurología como en los de Psiquiatría. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de la mayoría de autores que han observado que las alteraciones tiroideas son más

frecuentes en mujeres en la población general (Reus, 1989; Hollowell y cols, 2002; Canaris y cols 2000; Helfland & Redfern, 1998; Wang & Crapo 1997; Helfland & Crapo 1990; Kung & Janus, 1996; Rivolta y cols 1999; Tunbridge y cols 1977;) y en pacientes psiquiátricos (Carney 1981; Lederbogen y cols., 2001).

En relación con los datos sociodemográficos y como se ha dicho, tanto los casos como controles proceden del área 6 de Madrid, cuyo hospital de referencia es el Hospital Puerta de Hierro. Al comparar las características sociodemográficas de la muestra estudiada con las de la población de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) y con las de España, se observa que en la muestra de Psiquiatría el porcentaje de hombres es mayor que en la población de la Comunidad de Madrid y de España. Sin embargo, en la muestra de Neurología, el porcentaje de hombres es menor.

		Casos (Psiquiatría)	Controles (Neurología)	Comunidad de Madrid	España
Variables		%	%	%	%
Sexo	Hombres	51.1%	45.0%	48.2	49.1
	Mujeres	48.9%	55.0%	51.8	50.1

En conclusión, puede afirmarse que la muestra de este estudio es similar a la de trabajos publicados en otros países de nuestro entorno, y no difiere en sus características sociodemográficas con la población general española.

5.2 PRINCIPALES HALLAZGOS

Existen numerosos estudios que han analizado la prevalencia de las alteraciones del tiroides en población general (Hollowell y cols., 2002; Canaris y cols., 2000; Helfland & Redfern, 1998; Wang & Crapo 1997; Helfland & Crapo 1990; Kung & Janus, 1996; Rivolta y cols., 1999; Tunbridge y cols., 1977). Sin embargo, el número de estudios que se centran específicamente en la población de pacientes psiquiátricos ingresados es menor (Chopra y cols, 1990; Enns y cols, 1992; Fava y cols., 1995; Ryan y cols., 1994; White &

Barraclough, 1988; Lederbogen y cols, 2001; Sim y cols, 2002; Nicholson y cols 1976; Cohen & Swigar 1979; Carney y cols, 1981; Banister y cols 1987; Ryan y cols 1994). Limitándose la mayoría de ellos (Attia y cols, 1999; Lederbogen y cols., 2001) a describir la prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados, sin compararlos con un grupo control.

Nuestro estudio incluye un grupo control de pacientes del Servicio de Neurología, que tienen características similares a los pacientes del Servicio de Psiquiatría. La utilización de este grupo control permite poner en perspectiva los hallazgos que se obtuvieron en el grupo de pacientes del Servicio de Psiquiatría.

Las fortalezas del presente trabajo son las siguientes:

- El estudio es el segundo que estudia la prevalencia de las alteraciones del tiroides en pacientes psiquiátricos ingresados en España. El primer estudio pertenece también a la doctoranda (Arce Cordón y cols.)
- Es pionero por la utilización de un grupo control que permite comparar los resultados de pacientes psiquiátricos ingresados y pacientes ingresados por otra patología (neurológica).
- El estudio introduce un análisis del rendimiento (expresado en Número Necesario de Screening, NNS) y los costes directos del análisis sistemático de la función tiroidea, y una comparación entre dichos costes y los costes y rendimiento de otras pruebas analíticas que se realizan rutinariamente en los pacientes psiquiátricos ingresados.

5.2.1 Refutación de las hipótesis

5.2.1.1 Hipótesis Principal: La prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes psiquiátricos ingresados en unidades de estancia breve de hospitales generales supera el 10%.

El 10.5% de nuestra muestra presentaba alteraciones analíticas o clínicas del tiroides, lo que confirma la hipótesis principal del estudio. Este porcentaje se encuentra dentro del rango de los hallados en otros estudios en unidades de hospitalización psiquiátrica, que oscilan entre el 2.6% y el 36.4% (Chopra y cols, 1990; Enns y cols, 1992; Fava y cols., 1995; Ryan y cols., 1994; White & Barraclough, 1988; Lederbogen y cols, 2001; Sim y cols, 2002; Nicholson y cols 1976; Cohen & Swigar 1979; Carney y cols, 1981; Banister y cols 1987; Ryan y cols 1994; Arce Cordón y col., 1999;). En el único estudio de características similares realizado en España (Arce Cordón y cols., 1999) se observó una prevalencia de alteraciones bioquímicas del tiroides del 30.8 % en pacientes psiquiátricos ingresados. Esta prevalencia es mayor que la que hemos encontrado en el presente estudio (10.5%).

5.2.1.2 Hipótesis secundaria: Es pertinente que el examen de la función tiroidea sea un procedimiento incluido en el protocolo de ingreso de cualquier paciente psiquiátrico.

Las alteraciones de la función tiroidea son un trastorno médico general que se puede manifestar en trastornos psiquiátricos como la depresión, la demencia o la psicosis (Denicoff y cols., 1990; Hall, 1983; Kathol & Delahunt, 1986; Joffe y cols., 1994; Kathol y cols., 1986). Al evaluar a pacientes con estos trastornos, es preciso incluir las

enfermedades del tiroides en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, existen varios obstáculos que dificultan este proceso.

En primer lugar, los análisis *in vitro* de la función tiroidea como parte de las pruebas rutinarias de laboratorio (*screening*) en pacientes psiquiátricos agudos ingresados presentan como inconveniente una elevada tasa de falsos positivos, que representan hallazgos no específicos. En segundo lugar, la falta de seguridad acerca de cuál es el procedimiento diagnóstico adecuado puede conducir a la realización de pruebas incómodas, caras e incluso perjudiciales para el paciente.

El *screening* se puede definir como “la utilización de una prueba para detectar una enfermedad o condición médica potencial en una persona que no tiene signos ni síntomas de dicha enfermedad en el momento de realización de la prueba” (Eddy, 1991).

Para determinar la estrategia óptima de uso de cualquier prueba diagnóstica se deben dilucidar tres variables (Attia y cols, 1999):

1. El riesgo subyacente de presentar la enfermedad estudiada en la población que nos interesa (equivalente a la prevalencia).
2. Las variables clínicas que podrían reducir o aumentar el riesgo.
3. Las características de las pruebas diagnósticas en la población estudiada.

Las primeras dos variables determinan la probabilidad de sufrir la enfermedad antes de realizar las pruebas diagnósticas (*pre-test*), y la tercera variable determina la probabilidad de presentar la enfermedad después de realizar las pruebas diagnósticas (*post-test*) (Attia y cols, 1999).

En el caso de los pacientes psiquiátricos ingresados, la prevalencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados se ha estimado entre el 2.6% y el 36.4% (Chopra y cols, 1990; Enns y cols, 1992; Fava y cols., 1995; Ryan

y cols., 1994; White & Barraclough, 1988; Lederbogen y cols, 2001; Sim y cols, 2002;) en áreas con y sin déficit de yodo. Sin embargo, apenas existe información acerca de si estos hallazgos representan alteraciones menores e inespecíficas, o enfermedades del tiroides clínicamente significativas (Lederbogen y cols, 2001). Por ejemplo, en un estudio en pacientes esquizofrénicos ingresados en un hospital psiquiátrico (Sim y cols, 2002), se observó una prevalencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea del 36.4%, pero todos los pacientes excepto uno eran clínicamente eutiroideos. Los autores concluyeron que, aunque las alteraciones de la función tiroidea son frecuentes en pacientes esquizofrénicos ingresados, la ausencia de enfermedad clínica del tiroides requiere que se actúe con la máxima precaución a la hora de realizar e interpretar las pruebas de función tiroidea (Sim y cols, 2002). (La probabilidad *pre-test* de presentar alteraciones en las pruebas de función tiroidea aumenta si existen signos y síntomas de trastorno tiroideo, aunque la presencia de signos y síntomas de trastorno tiroideo podría ser menos específica en pacientes hospitalizados que en pacientes ambulatorios (Attia y cols., 1999).

En cuanto a la prueba de *screening* en sí, la determinación de TSH sérica es una prueba precisa, fiable y relativamente barata para todas las formas comunes de hipotiroidismo e hipertiroidismo (Ladenson y cols, 2000). Sin embargo, en las enfermedades agudas no tiroideas, incluidas las psiquiátricas, se ha observado que se producen resultados falsos positivos en todos los índices tiroideos, incluida la TSH (síndrome del enfermo eutiroideo) (Helfand & Crapo, 1990; Demers & Spencer, 2002;). Se ha demostrado que las determinaciones de T4 libre y de TSH tienen una especificidad reducida para detectar disfunción tiroidea en los pacientes que tienen enfermedades graves y agudas no tiroideas (incluyendo las enfermedades psiquiátricas), en comparación con los pacientes ambulatorios (Attia y cols., 1999; Spencer y cols., 1987, 1990; Stockigt, 1996).

Tabla 24)

La probabilidad *pre-test* de presentar alteraciones en las pruebas de función tiroidea aumenta si existen signos y síntomas de trastorno tiroideo, aunque la presencia de signos y síntomas de trastorno tiroideo podría ser menos específica en pacientes hospitalizados que en pacientes ambulatorios (Attia y cols., 1999).

En cuanto a la prueba de *screening* en sí, la determinación de TSH sérica es una prueba precisa, fiable y relativamente barata para todas las formas comunes de hipotiroidismo e hipertiroidismo (Ladenson y cols, 2000). Sin embargo, en las enfermedades agudas no tiroideas, incluidas las psiquiátricas, se ha observado que se producen resultados falsos positivos en todos los índices tiroideos, incluida la TSH (síndrome del enfermo eutiroideo) (Helfand & Crapo, 1990; Demers & Spencer, 2002;). Se ha demostrado que las determinaciones de T4 libre y de TSH tienen una especificidad reducida para detectar disfunción tiroidea en los pacientes que tienen enfermedades graves y agudas no tiroideas (incluyendo las enfermedades psiquiátricas), en comparación con los pacientes ambulatorios (Attia y cols., 1999; Spencer y cols., 1987, 1990; Stockigt, 1996).

Tabla 24. Estudios rutinarios de patología tiroidea en ingresos psiquiátricos.

Autor	Nº casos	Población pacientes	Sexo	Edad	Test	Valores anómalos	Casos totales identificados	Casos inesperados	Conclusiones
Nicholson et al 1976	98	Ingresos unidad de agudos	98 M	Media rango 80	44; (20-	T4 8 (8.2%)	4 HIPO (4.1%)	3 HIPO (3.1%)	Realizar screening a pacientes psiquiátricos en torno a 40 años
Mc Larty et al, 1978	1206	Pacientes de hospitales psiquiátricos	2 640M 566V	Media rango 89	62; (19-	T4; T3 87 (7.2%)	6 HIPO 8 HIPER (1.2%)	5 HIPO 6 HIPER (0.9%)	Prevalencia similar a la población general
Cohen et al. 1979	480	1 Ingresos Servicio Psiquiatría	301 M 179 V	Media rango 87	36; (11-	T4 86 (17.7%)	3 HIPO 8 HIPO secundario 1 HIPER (2.5%)	1 HIPO 7 HIPO secundario (1.7%)	Es útil la realización de screening tiroideo
Thomas 1979	145	Ingresos Servicio Psiquiatría	104M 41V	32 pacientes > 65	Varia -ble: T4, T3 y TSH	21 (14.5%)	2 HIPO 1 HIPER (2.1%)		Es útil la realización de screening tiroideo
Carney et al 1981	191	Ingresos Servicio Psiquiatría	121 M 70V	Media 49; 51 > 65 años	T4; T3	38 (19.9%)	7 HIPO 5 HIPER (6.3%)	6 HIPO 4 HIPER (5.2%)	Las alteraciones tiroideas no son causa mayor de patología psiquiátrica
Ferguson & Dudleston 1986	203	Ingresos servicio Psiquiatría(excluyendo alcoholismo psicogeriatría)		Media rango 65	43; (25-	38 (18.7%)		2 HIPO (1%)	No es preciso el screening tiroideo
Banister et al 1987	336	Ingresos Servicio Psiquiatría		Rango (18-78)	T4	78 (21.7%)	8 HIPO 1 HIPER	2 HIPO (0.6%)	No es preciso el screening tiroideo
White et al 1988	300	Ingresos Servicio Psiquiatría Hospital General		Rango 65	(16- T4 libre; T3 libre; T3 unida	10 (3.3%)	4 HIPO 3 HIPER (2.3%)	2 HIPO (0.7%)	Realizar screening tiroideo selectivo

DISCUSIÓN

Othman et al 1994	249	Esquizo-frénicos crónicos (Hospitalización media: 10 años)	136 V 113 M	Media rango (16-58)	36; (16-58)	T4 T3 TSH Ac tiroid eos	Ac tiroideos: 20% TSH↑: 5% TSH↓: 17%	La regulación Hipotalamo-hipófisis-tiroides alterada en la esquizofrenia
Ryan et al 1994	269	Ingresos Servicio Psiquiatría				T4; T4 libre; T3	9.3% 3.2%	Menor % afectación tiroidea. Destaca HIPO en depresión respecto a manía y esquizofrenia
Ordas & Labbate 1995	277	Ingresos psiquiátricos DSM-III-R Depresión mayor o distimia				T3 T4 TSH	17 (6..5%) 8 subclínicos 2 HIPER (0.4%)	Detección pequeñas de patología tiroidea en deprimidos
Woolf y cols., 1996	1275	Ingreso en la planta de psiquiatría de un hospital; diagnósticos según DSM-III-R				T3 T4 T4 Libre TSH	7.8% TSH 1.3% T4 libre; Valores similares al ingreso y a 1 alta;	Los pacientes con niveles elevados de TSH tenían estancias hospitalarias más largas que aquellos con niveles normales o suprimidos.
Arce Cerdón y cols., 1999	172	Ingresos Servicio Psiquiatría	82 V 90 M	Media= 44.0 (IC 95% 41.4-46.6)	T3 T4 Libre TSH	30.8% alteraciones bioquímicas; TSH inhibida 9.9%; Alteraciones transitorias 16.3%;	2.3% hipertiroidismo; 2.3% hipotiroidismo; 5.2% enfermedad tiroidea;	El screening se recomienda especialmente en mujeres, pacientes con esquizofrenia, y pacientes en tratamiento con litio.
Lederbogen y cols., 2001	880	Ingresos del Servicio de Psiquiatría en un área con déficit de yodo	46% hombres 54% mujeres	Media=45.7 ± 18.7	T4 FTI* TSH	22% de alteraciones tiroideas; 6% alteraciones bioquímicas secundarias;	11% hallazgos inespecíficos; 7.9% Hipertiroidismo subclínico; 1.4% hipertiroidismo; 0.8% Hipotiroidismo subclínico; 0.2% Hipotiroidismo;	Si se hubiera establecido el punto de corte en los 60 años para la realización de la prueba de screening, se hubiera perdido la detección del 0.45% y 0.23% de los pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo manifestado, respectivamente.

* Índice de tiroxina libre

Además, algunos tratamientos psiquiátricos pueden afectar a las pruebas de la función tiroidea (ver sección 1.4.5). Por ejemplo, el tratamiento con litio puede causar hipo o hipertiroidismo en al menos el 10% de los pacientes (Demers & Spencer, 2002).

Otras dos cuestiones relevantes para una prueba de *screening* (Helfland & Redfern, 1998) son la carga de la enfermedad (los riesgos de presentar complicaciones potenciales y la gravedad de cada complicación), y la efectividad del tratamiento (si existe evidencia de que el tratamiento temprano reduce la carga de la enfermedad).

En el caso de las alteraciones del tiroides, las consecuencias clínicas están claramente establecidas (Ladenson y cols., 2000), y existen terapias efectivas para el hipotiroidismo y el hipertiroidismo en los pacientes en los que está indicado el tratamiento. Sin embargo, existe discrepancia de opiniones sobre las consecuencias clínicas del

hipotiroidismo y el hipertiroidismo subclínicos, y acerca de la necesidad de tratarlos (U.S. Preventive Services Task Force, 2004).

Por otro lado, algunos autores se han preguntado si una historia clínica cuidadosa y un examen físico completo, seguidos de un uso selectivo de los tests de función tiroidea, serían igual de efectivos que el *screening* para detectar las disfunciones francas de la función tiroidea (Helfland & Redfern, 1998). En dos estudios que abordaban esta cuestión, se observó que una prueba de *screening* no selectiva, aplicada ampliamente, era más efectiva que el juicio clínico (Eggertsen y cols 1988; Petersen y cols, 1991). En el estudio de Petersen y cols. (1991), tras realizar un *screening* de 1152 mujeres suecas, se detectaron 3 casos de hipotiroidismo franco y 2 casos de hipertiroidismo franco. Basándose en la historia clínica y el examen físico, los clínicos habrían solicitado pruebas de alteración de la función tiroidea en 286 mujeres, pero no habrían detectado a ninguna de las 3 mujeres con hipotiroidismo franco, y sólo a una de las mujeres con hipertiroidismo franco. En el otro estudio (Eggertsen y cols 1988;), tras un *screening* de 2000 pacientes consecutivos en un centro de atención primaria se detectaron 19 casos de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Basándose en sus propias evaluaciones clínicas, los clínicos solicitaron pruebas de función tiroidea en 35 de los 2000 pacientes, ninguno de los cuales presentaba alteraciones del tiroides. Estos datos muestran que los tests selectivos basados en signos y síntomas son menos prácticos y efectivos que las pruebas de *screening* generalizadas, seguidas de historia clínica y examen físico en los pacientes seleccionados (Helfland & Redfern, 1998). En nuestro estudio, los pacientes atendidos en neurología siguen esta sistematica y de hecho la frecuencia de alteraciones analíticas tiroideas que encuentran es superior (11,8% frente a 7,8%), aunque estas cifras no son suficientemente elocuentes para rechazar el *screening* sistemático.

El análisis de coste-beneficio de las pruebas de screening de función tiroidea conduce a una pregunta fundamental: ¿Cuál es el coste económico de la detección precoz o la prevención de las disfunciones del tiroides? Distintos autores y guías clínicas han reconocido la gran dificultad que existe para hallar una respuesta satisfactoria a esta cuestión (U.S. Preventive Services Task Force, 2004).

En un intento de estimar la relación coste-beneficio del screening sistemático de las alteraciones de la función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados, hemos comparado el coste y el rendimiento (expresado en Número Necesario de Screening [NNS], número de pacientes a los que hay que realizar screening para detectar a 1 con alteraciones del tiroides) del screening de función tiroidea con el coste y el rendimiento de otras pruebas de laboratorio que se realizan de forma rutinaria en los pacientes de los Servicios de Psiquiatría (como por ejemplo el hemograma o los análisis bioquímicos con parámetros como la glucosa, el colesterol, el ácido úrico, etc.).

En primer lugar, hemos comparado el gasto que supone la realización de la prueba de TSH (prueba recomendada como más específica de alteraciones de la función tiroidea) con el coste del perfil bioquímico que se realiza rutinariamente en los pacientes psiquiátricos ingresados en nuestro medio. El coste de la prueba de TSH es de 2.40 euros, y el coste de los parámetros bioquímicos (que se detallan en la tabla

Tabla 23) es de 3.12 euros (incluido el kit de extracción). En cuanto a valores absolutos de coste, podemos decir que éstos son prácticamente equiparables. El bajo coste de la prueba de TSH, junto a los potenciales beneficios de detección de patología tiroidea, nos hacen considerar la inclusión de esta prueba en el screening psiquiátrico rutinario realizado en todos los pacientes, sin condicionantes de edad o sexo. Esto coincide también con las directrices de instituciones como la American Psychiatric Association (Allen y cols., 2002), entre otras.

Hemos tratado de explorar la relación coste-beneficio de las pruebas de screening de la función tiroidea. Para ello hemos realizado una aproximación al concepto de NNS, cuyo máximo desarrollo nos parece de interés para establecer las indicaciones de las pruebas de screening para las distintas patologías. El Número Necesario de Screening (NNS) surgió como una medida análoga al NNT (número necesario de tratamiento), calculada como el recíproco de la reducción absoluta del riesgo. El NNS se desarrolló con el fin de utilizarlo como base para determinar la estrategia a seguir en cuanto a la realización de pruebas de screening en diferentes poblaciones, ya que, con demasiada frecuencia, las estrategias de screening son dictadas por decisiones políticas más que por la evidencia científica existente (Nystrom y cols., 1993; Miller y col., 1992a, b; Soloman y McLeod 1994). Existen muy pocos ensayos clínicos que muestren la eficacia de las estrategias de screening (Nystrom y cols., 1993; Miller y col., 1992a, b; Soloman y McLeod 1994).

Distintos autores han desarrollado el concepto del NNS. Rembold (1998) definió el NNS como el número de individuos a los que hay que aplicar la prueba de screening para prevenir una muerte o un efecto adverso, y propuso la utilización del NNS como base para elaborar una estrategia de screening de enfermedades.

En el presente trabajo, hemos calculado el NNS como el inverso de la proporción de pacientes con alteraciones analíticas tiroideas que son detectados en las pruebas de screening (

Tabla 23), es decir, el número de pacientes a los que es preciso aplicar la prueba para detectar un individuo con valores alterados de función tiroidea. Al comparar los valores de NNS de las pruebas de función tiroidea y de otras pruebas bioquímicas realizadas de forma rutinaria (

Tabla 23) se observa que los NNS de las pruebas de función tiroidea son muy similares a los NNS del resto de pruebas bioquímicas.

Para incluir el coste económico en el NNS, se ha multiplicado el NNS de cada prueba por el coste directo de la misma (columna $\text{NNS} \times \text{Coste directo por prueba}$). Con esto podemos estimar y comparar el coste directo (en euros) para detectar un paciente con la alteración en las distintas pruebas. Dentro de las pruebas de función tiroidea, la que ofrece mayor fiabilidad para la detección de patología tiroidea, como ya se ha dicho, es la TSH; la T4 solamente debiera solicitarse en caso de alteraciones de la TSH. El coste directo para la detección de un paciente mediante la prueba indicada para el screening (TSH) es de 30 euros. Para evaluar el coste-beneficio de esta prueba habría que conocer los gastos derivados de la presencia no detectada de una alteración bioquímica o clínica tiroidea, y los potenciales beneficios de la detección seguida de un tratamiento adecuado.

Quedaría pendiente calcular el NNS propiamente dicho. El NNS puede ser calculado a partir de las cifras de mortalidad y de reducción absoluta del riesgo obtenidas en un programa de prevención. Otro método consiste en multiplicar el NNT por el número de individuos a los que se debe aplicar la prueba de screening para detectar un paciente con la enfermedad o con un paciente con alteraciones analíticas (Boomsma y cols., 2000). El primer método queda descartado en nuestro estudio, puesto que no está englobado en un programa de prevención y tratamiento a largo plazo, en el que se evalúen los resultados del mismo. Según el segundo método, para calcular el NNS propiamente dicho en el presente estudio, bastaría con multiplicar nuestras cifras de NNS por el NNT de cada patología (

Tabla 23). Como no disponemos de datos del NNT para las patologías tiroideas en los pacientes estudiados en la presente investigación, consideramos conveniente concluir en este punto el análisis de coste-beneficio. Este análisis podría ser objeto de futuros estudios en esta materia.

Como ejemplo de recomendaciones de screening rutinario en pacientes psiquiátricos ingresados, la American Psychiatric Association (Allen y cols., 2002) recomienda realizar las siguientes pruebas de laboratorio:

- 1) Hemograma completo
- 2) Perfiles bioquímicos
- 3) Perfil de screening tiroideo
- 4) Tóxicos en orina
- 5) Prueba de screening de la sífilis terciaria
- 6) Niveles de fármacos psiquiátricos
- 7) Otros estudios adecuados según el patrón de la enfermedad

5.2.1.2.1 Efectos nocivos del screening de disfunción tiroidea

Según la U.S. Preventive Services Task Force, aunque existen daños potenciales que podrían ser causados por los falsos positivos en las pruebas de *screening*, la magnitud de dichos daños se desconoce. Aunque existen pruebas de sobre-tratamiento con levotiroxina en una proporción importante de pacientes, se desconocen los efectos nocivos del sobre-tratamiento a largo plazo. Los costes derivados de la realización de pruebas innecesarias, seguimiento, etc., también son difíciles de determinar.

Los efectos nocivos potenciales del screening y el tratamiento serían, principalmente, los efectos adversos de los fármacos antitiroideos, el yodo radioactivo, la

cirugía tiroidea, y la terapia sustitutiva con hormonas tiroideas. Los pacientes con falsos positivos en las pruebas de TSH podrían verse sometidos a pruebas subsiguientes y tratamientos innecesarios, o podrían sufrir consecuencias psicológicas adversas debido al etiquetado como enfermos tiroideos (*labeling*) (U.S. Preventive Services Task Force, 2004).

5.2.1.2.2 Efectos beneficiosos del screening de función tiroidea

Existe discrepancia de opiniones sobre las consecuencias clínicas del hipotiroidismo y el hipertiroidismo subclínicos, y acerca de la necesidad de tratarlos, lo que pondría en duda los supuestos beneficios de la detección precoz (U.S. Preventive Services Task Force, 2004).

Sin embargo, aparte de la detección de la enfermedad, las pruebas de *screening* aportan otros beneficios (White & Barraclough, 1989). En primer lugar, los pacientes podrían sentirse tranquilizados por la realización de las pruebas (Sox y cols., 1981) y los médicos podrían sentirse más seguros después de realizar las pruebas que con la historia y la exploración física (White & Barraclough, 1989). Por último, los resultados de las pruebas podrían ser útiles para la docencia clínica (White & Barraclough, 1989).

Por otra parte, no sólo los resultados positivos de las pruebas de *screening*, sino también los negativos, tienen utilidad clínica (Sheline & Kehr, 1990), lo que entraría dentro de los beneficios asociados al *screening*. Los resultados normales contribuyen a descartar la existencia de enfermedades físicas –algo particularmente importante en el caso de los pacientes psiquiátricos ingresados- y permiten monitorizar la evolución de enfermedades existentes. Por otro lado, la realización de pruebas de laboratorio en un paciente concreto proporciona un resultado basal frente al que comparar sucesivas pruebas diagnósticas que se realicen posteriormente (Sheline & Kehr, 1990).

5.2.1.2.3 Recomendaciones actuales para el screening de función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados

Pese a la abundancia de estudios y revisiones sobre la presencia de alteraciones del tiroides en pacientes psiquiátricos, son muy escasas las recomendaciones respecto a la idoneidad de la realización de pruebas de screening de función tiroidea en pacientes psiquiátricos hospitalizados. En una revisión de 1990 (Helfand & Crapo, 1990), los autores concluyeron que las pruebas de la función tiroidea no estaban indicadas en los pacientes hospitalizados por trastornos psiquiátricos. White & Barraclough (1989) estudiaron 1007 ingresos psiquiátricos y concluyeron que los tests de función tiroidea sólo estaban indicados en mujeres con trastornos afectivos o en pacientes con antecedentes familiares o personales de alteraciones del tiroides. Además, subrayaron que en todos los casos se debe esperar a la tercera semana tras el ingreso para realizar las pruebas de función tiroidea (o repetirlas entonces), para evitar las alteraciones transitorias que se producen en el síndrome del enfermo eutiroideo (White & Barraclough, 1989).

La mayoría de las guías clínicas para el *screening* de función tiroidea recomiendan cautela a la hora de aplicar las pruebas a pacientes hospitalizados (Demers & Spencer, 2002), sin embargo, las referencias específicas a los pacientes psiquiátricos ingresados son muy escasas. Sin embargo, en las recomendaciones de instituciones del campo de la psiquiatría, como la American Psychiatric Association, sí se incluye la realización de pruebas de screening de función tiroidea en el procedimiento rutinario de atención a las urgencias psiquiátricas (Allen y cols., 2002) y su determinación periódica en determinadas patologías como la esquizofrenia (American Psychiatric Association, 2002). También se recomienda la realización de pruebas de función tiroidea si existe la sospecha de un trastorno afectivo o de ansiedad o deterioro cognitivo, y para monitorizar el efecto del tratamiento con litio (American Psychiatric Association, 2006).

A continuación se recogen algunas de las guías clínicas y recomendaciones vigentes para la realización de pruebas de función tiroidea.

La American Thyroid Association recomienda que se realice un *screening* de la disfunción tiroidea en todos los adultos cada 5 años, a partir de los 35, mediante la determinación de la TSH sérica. Aunque el *screening* aporta mejores resultados de coste-efectividad en mujeres y ancianos, la American Thyroid Association también recomienda su uso en hombres, ya que es una medida con relativamente buena relación coste-efectividad (Ladenson y cols., 2000). Sin embargo, no se menciona expresamente la necesidad de realizar pruebas de *screening* de función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados.

Por el contrario, la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) concluye que no existen datos suficientes para recomendar o no el *screening* rutinario de los trastornos tiroideos en adultos (U.S. Preventive Services Task Force, 2004). Según la USPSTF, aunque existen daños potenciales que podrían ser causados por los falsos positivos en las pruebas de *screening*, la magnitud de dichos daños se desconoce. Sí existen datos de sobre-tratamiento con levotiroxina en una proporción importante de pacientes, aunque se desconocen los efectos nocivos del sobre-tratamiento a largo plazo. Debido a esto, la USPSTF “no pudo determinar el balance entre beneficios y riesgos del *screening* de los trastornos tiroideos en adultos asintomáticos”.

La National Academy of Clinical Biochemistry de EEUU recomienda postergar las pruebas diagnósticas, siempre que sea posible, hasta la resolución de cualquier enfermedad no tiroidea (ENT) aguda, excepto cuando los antecedentes del paciente o su cuadro clínico sugieran la presencia de disfunción tiroidea (Demers & Spencer, 2002).

Tabla 25. Recomendación N° 6. Ensayos para evaluar la función tiroidea en pacientes hospitalizados con enfermedad no tiroidea (ENT). National Academy of Clinical Biochemistry (Demers & Spencer, 2002).

- Las enfermedades no tiroideas agudas o crónicas tienen efectos complejos sobre los resultados de los ensayos de la función tiroidea. Siempre que sea posible, las pruebas diagnósticas deberían postergarse hasta la resolución de la enfermedad, excepto cuando los antecedentes del paciente o su cuadro clínico sugieran la presencia de disfunción tiroidea.
- Los médicos deberían reconocer que ciertos ensayos tiroideos son fundamentalmente no interpretables en pacientes gravemente enfermos o a quienes se están administrando numerosos medicamentos.
- La TSH en ausencia de la administración de dopamina o de glucocorticoides, es la determinación más confiable en pacientes con ENT.
- Las estimaciones de T4 libre o las determinaciones de T4 total en presencia de una ENT deberían interpretarse con cuidado, y en conjunción con la TSH sérica. Las determinaciones combinadas de + TSH constituyen el modo más confiable de distinguir una verdadera disfunción tiroidea primaria (anormalidades concordantes T4/TSH) de las anormalidades transitorias resultantes de las ENT *per se* (anormalidades discordantes T4/TSH).
- Un ensayo de T4L anormal en presencia de una enfermedad somática severa no es confiable, ya que los métodos de T4L utilizados por los laboratorios clínicos carecen de especificidad diagnóstica para evaluar este tipo de pacientes.
- Un resultado de T4L anormal en un paciente hospitalizado se debería confirmar con una T4T “refleja”. Es posible que exista patología tiroidea si los valores de T4T y T4L son anormales (en el mismo sentido). Si hay discordancia entre los valores de T4T y T4L, es probable que la anormalidad en la T4L no se deba a una disfunción tiroidea sino que sea consecuencia de la enfermedad, de los medicamentos administrados o de un artefacto del método.
- Las anormalidades de T4T deberían ser interpretadas en relación con la severidad de la enfermedad, ya que una T4T baja en presencia de ENT generalmente sólo se ve en pacientes severamente enfermos con una alta tasa de mortalidad. Una T4T baja en un paciente que no está en la unidad de cuidados intensivos indica sospecha de hipotiroidismo.
- Un aumento de T3 total o libre es un indicador útil de hipertiroidismo en un paciente hospitalizado, pero una T3 normal o baja no lo descarta.
- La determinación de T3 reversa (r-T3) rara vez es útil en el ambiente hospitalario, porque valores paradójicamente normales o bajos pueden resultar de un daño en la función renal o de las concentraciones bajas de proteínas transportadoras. Además, el ensayo no está directamente disponible en la mayoría de los laboratorios.

El American College of Physicians recomienda el *screening* de función tiroidea en las mujeres mayores de 50 años con 1 o más síntomas generales que podrían estar causados por una enfermedad del tiroides (American College of Physicians, 1998).

La American Association of Clinical Endocrinologists no recomienda el screening de la población general (AACE Thyroid Task Force, 2002).

La American Academy of Family Physicians no recomienda que se realice el screening rutinario de patología tiroidea en pacientes asintomáticos menores de 60 años (American Academy of Family Physicians, 2002).

Sin embargo, autores como Wang y Crapo (1997) señalan que la prevalencia de alteraciones en los niveles de TSH en la población general es del un 10%. Basándose en estos datos opinan que estaría justificado un cambio en la actitud negativa, que hacia el screening sistemático en población general, tiene la mayoría de las administraciones sanitarias de los países accidentales.

En conclusión, pese a la gran cantidad de artículos y revisiones sobre la prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados, no existen pruebas concluyentes acerca de la conveniencia de realizar pruebas de *screening* rutinarias. Varias de las guías clínicas existentes presentan, como hemos visto, recomendaciones contradictorias.

Nuestros datos, apoyados en la literatura existente, permiten afirmar que sería recomendable realizar un *screening* tiroideo determinando los niveles de TSH como primer paso, ya que los pacientes ingresados en unidades de psiquiatría presentan una tasa mayor de alteraciones analíticas de la función tiroidea que la población general, aunque su tasa de patología sea similar (Volpe 1997). Sin embargo, cabe destacar que la prevalencia observada de alteraciones clínicas o analíticas de la función tiroidea es mayor en el grupo control del Servicio de Neurología que en el grupo de casos del Servicio de Psiquiatría.

Para el desarrollo de guías clínicas o recomendaciones sólidas y basadas en las pruebas científicas, sería necesario llevar a cabo varios tipos de estudios, como por

ejemplo ensayos clínicos controlados que demuestren que el tratamiento temprano mejora la evolución clínica en los pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo subclínico detectados por el *screening* (U.S. Preventive Services Task Force, 2004).

5.2.1.2.4 Factores de riesgo para las alteraciones tiroideas

Se han identificado como factores de riesgo para las alteraciones tiroideas en pacientes psiquiátricos, la patología afectiva, antecedentes familiares, edad superior a 65 años, tratamiento con litio, esquizofrenia crónica, déficit cognitivo crónico y delirium. Nuestros resultados confirman como factor de riesgo el sexo femenino, los diagnósticos de los grupos F10-19 (Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas), F30-39 (Trastornos del humor (afectivos)) y F40-49 (Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos), y como factor de protección los diagnósticos del grupo F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes.

Al contrastar estos factores de riesgo con los hallazgos de la literatura encontramos:

5.2.1.2.4.1 Sexo femenino

Las alteraciones analíticas o clínicas del tiroides son más prevalentes en las mujeres que en los hombres, tanto en los pacientes del Servicio de Neurología como en los de Psiquiatría. Sin embargo, el OR para las mujeres era mayor en el Servicio de Neurología (OR=3.000) que en el de Psiquiatría (OR=1.775). Estos resultados son consistentes con los hallazgos de la mayoría de autores que han observado que las alteraciones tiroideas son más frecuentes en mujeres en la población general (Reus, 1989; Hollowell y cols, 2002; Canaris y cols 2000; Helfland & Redfern, 1998; Wang & Crapo 1997; Helfland & Crapo 1990; Kung & Janus, 1996; Rivolta y cols 1999; Tunbridge y cols 1977) y hasta un 5% de

las mujeres presentan hipo o hipertiroidismo, (Wang y Crapo 1997). También en pacientes psiquiátricos las alteraciones en la función tiroidea se han asociado al sexo femenino (Carney 1981; Lederbogen y cols., 2001).

Parece pues que el sexo femenino ha de considerarse un indicador de la necesidad screening, también en pacientes psiquiátricos ingresados.

5.2.1.2.4.2 Edad

En la población general, la presencia de alteraciones de la función tiroidea está relacionada directamente con la edad, observándose la prevalencia máxima en mujeres de edad avanzada (Hollowell y cols., 2002; Canaris y cols., 2000; Helfland & Redfern, 1998; Wang & Crapo 1997; Helfland & Crapo 1990; Kung & Janus, 1996; Rivolta y cols., 1999; Tunbridge y cols., 1977).

Esta relación se mantiene en el grupo control de pacientes del Servicio de Neurología, pero no en el grupo de casos del Servicio de Psiquiatría. Esto podría indicar que la relación entre las enfermedades psiquiátricas y las alteraciones del tiroides está mediada por factores diferentes que en la población general.

En el estudio de Arce Cerdón y cols. (1999) realizado en el mismo medio, tampoco se observó relación estadísticamente significativa entre la edad y la prevalencia de alteraciones analíticas del tiroides.

5.2.1.2.4.3 Diagnóstico del grupo F10-19 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas

Varios estudios han descrito una prevalencia mayor de las alteraciones de la función tiroidea en el alcoholismo que en población general (Hermann y cols., 2002). En una revisión de Hermann y cols. (2002) se recogen 33 estudios que analizaban la función tiroidea en el alcoholismo. Los autores concluyeron que los hallazgos más consistentes eran una reducción en el nivel total de tiroxina y en la triyodotironina libre durante las fases iniciales del período de abstinencia. Alrededor de un tercio de todos los alcohólicos presentaba una respuesta atenuada de la TSH en el test de la TRH (Hermann y cols., 2002). Según los autores, la explicación más probable es que en el alcoholismo exista un hipotiroidismo subclínico debido a un efecto tóxico directo e irreversible del alcohol en la glándula tiroidea (Hermann y cols., 2002).

Por otro lado, varias enfermedades o estados clínicos con posible influencia sobre los valores tiroideos presentan una prevalencia elevada en el alcoholismo o son secundarias al alcoholismo, especialmente la depresión, el trastorno por estrés postraumático (TEPT) o los trastornos de la personalidad (Baumgartner y cols. 1988; Mason y cols., 1989; Porier y cols., 1995).

5.2.1.2.4.4 Diagnóstico del grupo F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes

Paradójicamente, en nuestros resultados del análisis univariante se observa una menor prevalencia de las alteraciones analíticas o clínicas del tiroides en los pacientes con diagnósticos del grupo F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes. Los diagnósticos de este grupo tendrían, pues, un efecto protector frente a las alteraciones del tiroides (OR para el diagnóstico del grupo F20-29=0.598). Esto contradice

la mayoría de los hallazgos de la literatura, que han observado consistentemente una mayor prevalencia de anormalidades analíticas en la esquizofrenia, tanto en términos absolutos como en relación con otras patologías, están documentados (Baumgartner y cols., 2000; Roca y cols., 1990; Yazici y cols., 2002; Kline y cols., 1968; Kelly y Conley, 2005; Ryan y cols 1994; Sim y cols., 2002). También el estudio de Arce Cordón y cols. (1999), realizado en pacientes psiquiátricos ingresados en un hospital español, se identificó el diagnóstico de esquizofrenia como factor de riesgo para la presencia de alteraciones analíticas del tiroides.

5.2.1.2.4.5 Diagnóstico del grupo F30-39 Trastornos del humor (afectivos)

Numerosos estudios han observado que las alteraciones de la función tiroidea son más prevalentes en los individuos con trastornos afectivos (Carta y cols 2004; Dorn y cols. 1996; Fountoulakis y cols. 2004; Gold y cols. 1982; Nemeroff y cols. 1985; Reus y cols. 1986; Haggerty y cols. 1987, 1990, 1997; Joffe 1987; Kirkegaard & Faber 1981; Jackson 1998).

Sin embargo, algunos autores han obtenido resultados negativos (Vandoolaeghe y cols. 1997; Fava y cols. 1995; Gendall y cols. 2003).

5.2.1.2.4.6 Diagnóstico del grupo F40-49 Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos

En algunos estudios también se observa una mayor prevalencia de alteraciones del tiroides en pacientes con trastornos de pánico (Rogers y cols. 1994; Orenstein y cols. 1988;), aunque otros autores han obtenido resultados negativos (Lesser y cols. 1987; Chiovato y cols. 1998; Joffe & Swinson 1988; Lindemann y cols. 1984;).

5.2.2 Trascendencia: para el conocimiento, clínica y preventiva

El tema que se aborda tiene una gran importancia. Las alteraciones del tiroides presentan una alta prevalencia en la población general y representan un gran coste para el sistema sanitario.

En este trabajo se estima la prevalencia de los trastornos de la función tiroidea en la población de pacientes psiquiátricos ingresados, y se discuten los posibles factores de riesgo que contribuyen a aumentar la probabilidad de presentar alteraciones de la función tiroidea.

La determinación de estos factores de riesgo tiene una gran relevancia, ya que podría orientar hacia aquellos pacientes en los que es más conveniente realizar un screening de la función tiroidea.

Es necesario, pues, realizar más estudios como éste, para poder realizar guías clínicas cada vez más adecuadas, ya que actualmente existen importantes discrepancias entre las distintas recomendaciones y guías clínicas sobre este tema.

5.3 LIMITACIONES

5.3.1 Metodológicas

5.3.1.1 Pacientes incluidos y excluidos

En el estudio no se incluyeron todos los pacientes del Servicio de Psiquiatría, ya que sólo se obtuvieron determinaciones de parámetros de función tiroidea en 734 pacientes del total de 1764 que ingresaron durante el período estudiado. No obstante como el proceso de selección de los pacientes fue aleatorio, esta muestra es representativa de los pacientes ingresados en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del Hospital Puerta de Hierro.

5.3.1.2 Sesgos

En los trabajos médicos se deben tener en consideración dos tipos de validez: interna y externa. La validez interna quiere decir que el estudio mide lo que se planea que mida; la validez externa es la capacidad de que el lector del artículo pueda generalizar los resultados del estudio a sus propios pacientes.

Respecto a la validez interna, los sesgos de selección, información y confusión están presentes en cierta medida en todos los estudios observacionales, incluido este trabajo.

5.3.1.2.1 Sesgo de selección

El sesgo de selección aparece cuando los grupos que se estudian no son comparables entre sí, ya que difieren en alguna característica importante aparte de la variable objeto del estudio.

En este caso, existen diferencias significativas entre las edades del grupo de los casos (Psiquiatría) y el grupo control (Neurología). Ya que la prevalencia de las alteraciones del tiroides aumenta con la edad, la diferencia de edad entre los dos grupos podría afectar a los resultados. Lo mismo ocurre para las diferencias entre ambos grupos en la proporción de hombres y mujeres, ya que la prevalencia de las alteraciones del tiroides es mayor en las mujeres que en los hombres.

Los pacientes de neurología que fueron seleccionados para participar en el estudio eran aquéllos a quienes se había realizado análisis de la función tiroidea. En el Servicio de Neurología, el análisis de la función tiroidea no se realiza de forma rutinaria, sino sólo bajo petición del médico responsable. Por tanto, los pacientes de Neurología que tenían análisis de la función tiroidea eran probablemente aquéllos que, a juicio de los médicos, presentaban mayor riesgo de presentar alteraciones del tiroides. Estos pacientes

presentarían con mayor frecuencia factores de riesgo (mayor edad, sexo femenino, antecedentes de alteraciones tiroideas, etc.) signos y síntomas de alteraciones del tiroides.

5.3.1.2.2 Sesgo de información

El sesgo de información se origina cuando la exposición o el resultado que se mide en el estudio, o ambos, se determinan de forma incorrecta.

Mientras que en todos los pacientes de psiquiatría se codificó sistemáticamente al menos un diagnóstico del DSM, en los pacientes de neurología no se investigó la prevalencia de trastornos psiquiátricos. No se puede descartar que una proporción significativa de pacientes del Servicio de Neurología presentara trastornos psiquiátricos que pudieran confundir la interpretación de los resultados.

5.4 SUGERENCIAS PARA EL DISEÑO DE NUEVOS ESTUDIOS

A la vista de los resultados de este estudio, el screening tiroideo con T4 y TSH presentan una relación coste-beneficio similar o superior a otras pruebas analíticas que se realizan rutinariamente en pacientes psiquiátricos ingresados, por lo que sería conveniente aplicar este diseño a otras pruebas de screening de práctica común en las unidades de agudos.

También sería conveniente obtener información acerca de los antecedentes personales o familiares de patología tiroidea, que también podrían tener efecto sobre el riesgo de desarrollar alteraciones del tiroides.

Para el desarrollo de guías clínicas o recomendaciones sólidas y basadas en la evidencia científica, sería necesario llevar a cabo varios tipos de estudios, como por ejemplo ensayos clínicos controlados que demuestren que el tratamiento temprano mejora

la evolución clínica en los pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo subclínico detectados por el *screening* (U.S. Preventive Services Task Force, 2004).

Sería interesante realizar más estudios en los que se compare el coste y el rendimiento (expresado en NNS, número de pacientes a los que hay que realizar screening para detectar a 1 con alteraciones del tiroides) del screening de función tiroidea con el coste y el rendimiento de otras pruebas de laboratorio que se realizan de forma rutinaria en los pacientes de los Servicios de Psiquiatría (como por ejemplo el hemograma o los análisis bioquímicos con parámetros como la glucosa, el colesterol, el ácido úrico, etc.).

6 CONCLUSIONES

1. El 10.5% de nuestra muestra presentaba alteraciones analíticas o clínicas del tiroides.
Este porcentaje se encuentra dentro del rango de los hallados en otros estudios en unidades de hospitalización psiquiátrica.
2. Sería recomendable realizar un *screening* tiroideo determinando los niveles de TSH en pacientes psiquiátricos ingresados.
3. El coste directo de la prueba de TSH es comparable al de las pruebas del perfil bioquímico que se realiza rutinariamente en los pacientes psiquiátricos ingresados en nuestro medio.
4. Los resultados de este trabajo muestran que habría que realizar las determinaciones de TSH a 12.5 personas para encontrar una alteración.
5. El coste directo para la detección de un paciente mediante la prueba indicada para el *screening* (TSH) es de 30 euros.
6. La rentabilidad clínica y económica para el *screening* de la T4 es inferior a la TSH. Sería necesario hacer 71 determinaciones para encontrar un paciente con alteraciones, siendo el coste directo de detección de 171 euros.
7. Nuestros resultados confirman como factor de riesgo para presentar alteraciones tiroideas el sexo femenino, los diagnósticos de los grupos F10-19 (Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas), F30-39 (Trastornos del humor (afectivos)) y F40-49 (Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos).
8. Como factor de protección, hemos identificado los diagnósticos del grupo F20-29 Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes.

9. El presente trabajo llama la atención sobre la necesidad de investigación para priorizar las pruebas de screening de las diferentes patologías psiquiátricas, de cara a establecer guías y vías clínicas basadas en la rentabilidad asistencial y económica.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69
2. Addis T, Kerr WJ. The relative frequency in recruits with and without thyroid enlargement of certain signs and symptoms which occur in neurocirculatory asthenia. *Arch Int Med* 1919;23:316-333
3. Akelaitis AJE. Psychiatric aspects of myxedema. *J Nerv Ment Dis* 1936;83:22
4. Allen MH, Forster P, Zealberg J, Currier G. Report and Recommendations Regarding Psychiatric Emergency and Crisis Services: A Review and Model Program Descriptions. APA Task Force on Psychiatric Emergency Services, American Psychiatric Association, 2002
5. Alvarez MA, Gomez A, Alvarez E et al. Short communication attention disturbance in Graves' disease. *Psychoneuroendocrinology* 1983;8:451-4
6. American Academy of Family Physicians. Summary of Policy Recommendations for Periodic Health Examinations. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians, 2002
7. American College of Physicians. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;129(2):141-3
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. (DSM-III). 3rd Edn. Washington, DC: APA, 1980
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, revised. (DSM-III-R). 3rd Edn. Washington, DC: APA, 1987

10. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Psychiatric Evaluation of Adults, Second Edition. APA, 2006
11. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition, APA, 2002
12. Anfinson TJ, Kathol RG. Screening laboratory evaluation in psychiatric patients: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:248-57.
13. Arce Cordon R, Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Baca Baldomero E. Un estudio de la función tiroidea en pacientes psiquiátricos ingresados. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27(1):35-42
14. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848
15. Artunkal B, Togrol B. Psychological studies in hyperthyroidism. In: Cameron M, O'Connor M, editors. *Brain Thyroid Relationships*. Boston: Little Brown, 1964
16. Asher R. Myxoedematous madness *Br Med J* 1949; 22:555-62
17. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 1999 Apr 12;159(7):658-65
18. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in the elderly inpatient. *Br Med J* 1975; ii: 601-603
19. Baldini IM, Vita A, MAuri MC, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21:925-35

20. Balldin J, Berggren U, Rybo E, et al. Treatment-resistant mania with primary hypothyroidism: A case of recovery after levothyroxine. *J Clin Psychiatry* 1987;49:490-1
21. Bannister P, Mortimer A, Shapiro L, Simms ACP. Thyroid function screening of psychiatric inpatient admissions : a worthwhile procedure? *J R Soc Med* 1987; 80: 77-78.
22. Barkman A. *Acta Med Scand* 1929;71:479
23. Bauchsbaum MS, Delisi LE, Holcomb HH, et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1159-1166
24. Bauchsbaum MS, Wu J, Delisi LE, et al. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord* 1986;10:137-152
25. Bauer MS, Droba M, Whybrow RC. Disorders of thyroid and parathyroid. In: Nemeroff CB, Loosen PT, editors. *Handbook of clinical psychoneuroendocrinology*. New York: John Wiley & Sons 1987:41-70
26. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:427-32
27. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:435-40
28. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling in bipolar disorder: clinical features, treatment and etiology, in *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*,

vol 2: Refractory Depression. Edited by Amsterdam JD. New York, Raven Press, 1991, pp 191-208

29. Bauer MS, Whybrow PC. The effect of changing thyroid function on cyclic affective illness in a human subject. *Am J Psychiatry* 1986;143:633-636
30. Bauer MS, Whybrow PC. The thyroid axis in intractable rapid-cycling bipolar affective disorder: Neuroendocrine assessment and treatment response with high-dose thyroxine. *Proceedings of the 140th Annual Meeting*. Chicago, Illinois: American Psychiatric Association, p 190
31. Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I, Meinhold H. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: Parts 1–4. Repeated thyrotrophin-releasing hormone tests in patients with major depressive disorder and schizophrenia and healthy subjects. *Psychiatry Res* 1988;24:271–332
32. Baumgartner A, Dubeyko M, Campos-Barros A, et al. Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and the limbic forebrain. *Brain Res* 1994;635:68-74
33. Baumgartner A, Graf K-J, Kurten I, et al. Neuro Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression, II: early morning levels of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol, and testosterone. *Biol Psychiatry* 1990c;28:556-568
34. Baumgartner A, Graf K-J, Kurten I, et al. Thyrotropin (TSH) and thyroid hormone concentrations during partial sleep deprivation in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 1990a;24:281-292
35. Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;44(3):233-43

36. Baumgartner A, Pinna G, Hiedra L, et al. The effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:25-41
37. Baumgartner A, Riemann D, Berger M. Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression, II: longitudinal measurement of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, GH and LH during sleep and sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1990b;28:569-587
38. Baumgartner A, Volz HP, Campos-Barros A, et al. Serum concentrations of thyroid hormones in patients with nonseasonal affective disorders during treatment with bright and dim Light. *Biol Psychiatry* 1996;40:899-907
39. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243-250
40. Beghi E, Delodovici M, Boglium G, et al. Hypothyroidism and polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1420-23
41. Beierwaltes W, Ruff G. Thyroxin and Triiodothyronine in excessive dosage to euthyroid humans. *Arch Intern Med* 1958;101:569-76
42. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, et al. The anatomy of melancholia –focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992;22:607-615
43. Betancor E, Aguado R, Gomez-Carracedo A, Baztan JJ. R. Prevalence of thyroid dysfunction in hospitalized older persons. *Med Clin (Barc)* 2004;123(2):77-8
44. Beumont P. Myxoedema madness. *Aust N Z J Psychiatry* 1977;11:137-8

45. Bilezkian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alfa- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983;4:378-388
46. Biondi M, Zannino LG. Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious disease in animal and man: a review. *Psychoter Psychosom* 1997;66(1):3-26
47. Blazer D, Hughes D, George LK. Stressful life events and the onset of a generalized anxiety syndrome. *Am J Psychiatry* 1987;144:1178-1183
48. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York, Internat Universities Press, Inc 1950
49. Bloomer HA. Myxedema. *Arch Intern Med* 1959;104:234-41
50. Bluestone H. Hyperthyroidism masquerading a functional psychosis. *Am Pract & Digest Treat* 1957; 8: 557-558.
51. Boas EP. On the nature of neurocirculatory asthenia. *N Y Med J* August 16, 1919
52. Bochetta A, Bernardi F, Pedditzi M et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:193-198
53. Bommer M, Eversmann T, Pickardt R et al: Psychopathological and neuropsychological symptoms in patients with subclinical and remitted hypothyroidism. *Klin Wochenschr* 1990; 68:552-558
54. Boomsma LJ, van Lidth de Jeude CP. ['Number needed to screen': a tool for assessment of prevention programs] *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(49):2345-8
55. Borst GC, Eil C, Burman KD. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1983;98:366-78

56. Borst GC, Eil C, Burman KD. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 366-378.
57. Bram I. Psychic Trauma in the Etiology of Graves Disease. *Am J Psychiatry* 1936;92:1077-1094.
58. Brenner I. Apathetic hyperthyroidism. *J Clin Psychiatry* 1978;39:479-480
59. Briggs J, McBride L, Hagino, O et al. Screening depressives for causative medical illness; the example of thyroid testing, II: hypothesis testing in ambulatory depressives. *Depression* 1993 1:220-224
60. Brochmann H, Bjoro T, Gaarder P, Hanson F, Frey HM. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. A randomized study in a Norwegian rural community (Naeroy). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;117:7-12
61. Brockman DD, Whitman RM. Post-thyroidectomy psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1952;116:340-5
62. Brooks H. Hyperthyroidism in the recruit. *Am J Med* 1918;156:726-33
63. Browning TB, et al. Cerebral metabolic disturbances in hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1954;93:938-50
64. Brownlie BEW, Rae AM, Walshe JWB, et al. Psychoses associated with thyrotoxicosis -“thyrotoxic psychosis”. A report of 18 cases, with statistical analysis of incidence. *Eur J Endocrinol* 2000;142:438-444
65. Burch E, Messervy T. Psychiatric symptoms in medical illness: Hyperthyroidism revisited. *Psychosomatics* 1978;19:71-5
66. Bursten B. Psychoses associated with thyrotoxicosis. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4: 267-73

67. Calabrese JR, Gullledge AD, Hahn K, et al. The development of thyroiditis in patients receiving long-term lithium therapy. *Am J Psychiatry* 1985;142:1318-21
68. Callahan AM, Frye MA, Marangell LB, et al. Comparative antidepressant effects of intravenous and intrathecal thyrotropin-releasing hormone: confounding effects of tolerance and implications for therapeutics. *Biol Psychiatry* 1997;1:264-272
69. Calvert RJ, Smith E, Andrews LG. Coexistent mixoedema heart disease and psychosis. *Br Med J* 1954;2:891-4
70. Campos-Barros A, Baumgartner A. Effects of chronic desipramine treatment on thyroid hormone concentrations in rat brain: dependency on drug dose and brain area. *Biol Psychiatry* 1994;35:214-216
71. Campos-Barros A, Kohler R, Muller F, et al. The influence of sleep deprivation on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex. *Neurosci Lett* 1993;162:145-148
72. Campos-Barros A, Meinhold H, Kohler R, et al. The effects of desipramine on thyroid hormone concentration in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995;351:469-474
73. Campos-Barros A, Meinhold H, Stula M, et al. The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1143-1152
74. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34
75. Capet C, Jegou A, Denis P, et al. Is cognitive change related to hypothyroidism reversible with replacement therapy? *Rev Med Interne* 2000;21:672-8
76. Carney MWP, MacLeod S, Sheffield BF. Thyroid Function Screening in Psychiatric In-Patients. *Br J Psychiatry* 1981;138:154-56.

77. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease. A possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002;53:789-793
78. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, Carpiniello B, Dell'Oso L, Mariotti S. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*. 2004 Aug 18;4:25.
79. Carter EC. A case of myxoedema with insanity treated by injection with extract of thyroid gland. *Br Med J* 1892;1:805-806
80. Chalk JN. Psychosis in a 15 year old hypothyroid girl: myxoedematous madness? *Aust NZ J Psychiatry* 1991;25:561-2
81. Chambers WN, Milne J. Myxedema in two brothers, one with psychosis. *Ann Intern Med* 1955;43:892-903
82. Chapa F, Kunnecke B, Calvo R, et al. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1,2-¹³C₂) acetate as detected by ¹³C nuclear magnetic resonance. *Endocrinology* 1995;136:292-305
83. Chiovato L, Marino M, Perugi G, et al. Chronic recurrent stress due to panic disorder does not precipitate Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 758-764
84. Chopra IJ, Solomon DH, Huang TS. Serum thyrotropin in hospitalized psychiatric patients: evidences for hyperthyrotropinemia as measured by an ultrasensitive thyrotropin assay. *Metabolism* 1990;39:538-543
85. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70

86. Clarnette RM, Peterson CJ. Hypothyroidism: Does treatment cure dementia? J Geriatr Psychiatr Neurol 1994;7:23-7
87. Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. Clin Endocrinol 1995;43:713-719
88. Clower CG, Young AJ, Kepas D. Psychotic states resulting from disorders of the thyroid function. Johns Hopkins Med J 1969;124:305-10
89. Cohen KL and Swigar ME. Thyroid Function Screening in Psychiatric Patients. JAMA 1979; 242: 254-57.
90. Cohen RM, Gross M, Nordahl TE, et al. Preliminary data on metabolic brain pattern of patients with winter seasonal affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1992;49:545-552
91. Cohen S. The toxic psychoses and allied states. Am J Med 1953; 15: 813-828.
92. Committee of the Clinical Society of London. Report on myxoedema. Trans Clin Soc Lond 1888;21(suppl):1-215
93. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucosa metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3864-70
94. Coppen A. Mineral metabolism in affective disorders. Br J Psychiatry 1956;111:1133-1142
95. Corn TH, Checkley SA. A case of recurrent mania with recurrent hyperthyroidism. Br J Psychiatry 1983; 143:74-6

96. Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, et al. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:414-20
97. Crispell KR, Parson W, Hollifield G. A study of the rate of protein synthesis before and during the administration of L-tri-iodothyronine to patients with myxedema and healthy volunteers using N-15-glycine. *J Clin Invest* 1956; 35:164-9
98. Crowley RM. Psychosis with Myxedema. *Am J Psychiatry* 1940: 96:1105-16
99. Crown S. Notes on an experimental study of intellectual deterioration. *Br Med J* 1949;2:684-5
100. Culpin M. Recent advances in the study of the psychoneuroses. London, 1931
101. Dali-Gottfried O, Luder AS. Psychiatric presentation of thyroid disease in adolescence. *Int J of Adolesc Med Health* 2000;12(4):323-9
102. Davis PJ, Rappeport JR, Lutz JH et al. Three thyrotoxic criminals. *Ann Intern Med* 1971; 74:743-5
103. DeLisi LE, Smith AB, Razi K, Stewart J, Wang Z, Sandhu HK, Philibert RA. Investigation of a candidate gene for schizophrenia on Xq13 previously associated with mental retardation and hypothyroidism. *Am J Med Genet.* 2000;96(3):398-403
104. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines, 2002 Accessed online on June 18th, 2006, on http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg_pub.stm
105. Denicoff KD, Joffe RT, Lanshmanan MC, et al. Neuropsychiatric manifestations of altered thyroid state. *Am J Psychiatry* 1990;147:94-99

106. Deniker P, Eyquem R, Bernheim R, et al. Thyroid antibody levels during lithium therapy. *Neuropsychobiology* 1978;4:270-275
107. Dietch JT. Diagnosis of organic anxiety disorders. *Psychosomatics* 1981;22(8):661-7
108. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:768-773
109. Dorn LD, Burgess ES, Dichek HL, et al. Thyroid hormone concentrations in depressed and nondepressed adolescents: group differences and behavioral reactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:299-306
110. Dow Edwards DL, Lowing EH, Freed LA, et al. Cerebral metabolic interactions between thyroid state and imipramine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:463-7
111. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998;158(13):1413-8
112. Dunlop HF, Moersch FP. Psychiatric manifestations associated with hyperthyroidism. *Am J Psychiatry* 1935;91:1215-20
113. Dunlop HF, Moersch FP. Psychiatric Manifestations Associated with Hyperthyroidism. *Am J Psychiatry* 1935; 91: 1215-1238.
114. Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, et al. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:833-840
115. Easson WM. Myxedema with psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1966;14:277-83

116. Eddy DM. How to think about screening. In: Eddy DM, ed. Common Screening Tests. Philadelphia: American Coll Physicians; 1991:1-21
117. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *Br Med J* 1988; 297:1586-92
118. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann Y Acad Sci* 2002;966:290-303
119. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov V, et al. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4033-38
120. El-Mallakh. Utility of Lithium in other conditions. In Spiegel D (eds). *Lithium Actions and Mechanisms*. 1996. 13-23
121. Emanuele MA. Agoraphobia and hyperthyroidism. *Am J Med* 1989;86:484-6
122. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, et al. An association between depresión, anxiety and thyroid function –a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatrica Scand* 2002;106:27-34
123. Enns M, Ross C, Clark P. Thyroid screening tests in psychiatric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 1992. 14:334-39.
124. Esposito S, Prange AJ, Golden RN. The thyroid axis and mood disorders: Overview and future perspectives. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(2):205-17
125. Esposito S, Prangue A.J., Golden R. The thyroid axis and mood disorders: Overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(2):205-217

126. Ettigi PG, Brown GM. Brain disorders associated with endocrine dysfunction. *Psychiatr Clin North Am* 1978;1:117-135
127. Exley A, O'Malley BP. Depression in primary hypothyroidism masquerading as inadequate or excessive L-thyroxine consumption. *Q J Med* 1989;72:867-70
128. Falk OPJ. Atypical thyroid disorders. *J Missouri Med Ass* 1935;32:146-9
129. Fava M, Labbate LA, Abraham ME, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depresión revisited. *J Clin Psychiatry* 1995;56:186-192
130. Ferguson B, Dudleston K. Detection of psysical disorder in newly admitted psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1986, 74: 485-489.
131. Finkler, S.A.: The distinction between cost and charges. *Ann. Intern. Med.* 96:102, 1982
132. Finley-Jones R, Brown GW. Types of stressful life event and the onset of anxiety and depressive disorders. *Psychol Med* 1981; 11:803-814
133. Flach FF. Psychopharmacologic and metabolic studies in state of depression, read before the 4th World Congress of Psychiatry in Madrid, September 1966
134. Flynn RWV, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study: Thyroid Dysfunction in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3879–3884
135. Flor-Henry P. Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: Etiological factors. *Am J Psychiatry* 1969;126:148-52
136. Folks DG, Petrie WM. Thyrotoxicosis presenting as depression. *Br J Psychiatry* 1982;140:432-433

137. Folks DG. Organic affective disorder and underlying thyrotoxicosis. *Psychosomatics* 1984;25:243-9
138. Forchetti CM, et al. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: Global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997;49(2):623-6
139. Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression. *BMC Psychiatry* 2004;4(6): 543-563.
140. Frizel D, Malleson A, Marks V. Plasma levels of ionized calcium and magnesium in thyroid disease. *Lancet* 1967;1360-61
141. Garbutt JC, Mayo JP, Little KY, et al. Dose-response studies with thyrotropin-releasing hormone: evidence for differential pituitary responses in men with major depression, alcoholism, or no psychopathology. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:717-722
142. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:172-180
143. Gibson JG. Emotions and the thyroid gland: a critical appraisal. *J Psychsom Res* 1962;6:93-116
144. Ginsburg S. Masked thyrotoxicosis simulating primary neurosis. *J Nerv Ment Dis* 1932;76:331-359
145. Gold MS, Pottash ALC, Extein I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res* 1982;6:261-269

146. Goldstein BI, Levitt AJ. Thyroxine-associated hypomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(3):211
147. Goodall JS. The soldier's heart. *Middlesex Hospital Journal* 1917;20:64-76
148. Granet RB, Kalman TP. Hypothyroidism and psychosis: a case illustration of the diagnostic dilemma in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1978;39:260-3
149. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *Lond Med Surg J* 1835; 7: 517-517.
150. Greer S, Parsons V. Schizophrenia-like psychosis in thyroid crisis. *Br J Psychiatry* 1968; 114:1357-62
151. Gregory I. Mental disorder associated with thyroid dysfunction. *Canad Med Ass J.* 1956;75:489-92
152. Grossman A, Waldstein SS. Apathetic thyroid storm in a 10 year old child. *Pediatrics* 1961;28:447-51
153. Gull WW. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc Lond* 1874;7:180-5
154. Gwinup G, Hamuri GJ. Is hyperthyroidism a self-limiting disease? *Lancet* 1962; ii: 434.
155. Hadden WB. The nervous symptoms of myxoedema. *Brain* 1882;2-3(5):188-96
156. Haggerty JJ Jr, Evans DL, Golden RN, et al. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1990a;27:51-60
157. Haggerty JJ Jr, Garbutt JC, Evans DL, et al. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990b;20:193-208

158. Haggerty JJ, et al. Organic brain syndrome associated with marginal hypothyroidism. Am J Psychiatry 1986;143:785-6
159. Haggerty JJ, Prange AJ. Borderline hypothyroidism and depression. Annu Rev Med 1995;46:37-46
160. Hall RCW, Gardner ER, Popkin MK et al. Unrecognized physical illness prompting psychiatric admission: A Prospective Study. Am J Psychiatry 1981;138:629-35
161. Hall RCW. Psychiatric effects of thyroid hormone disturbance. Psychosomatics 1983;24(1):7-18
162. Hansch EC, Syndalko K, Cohen SN, et al. Cognition in Parkinson's disease: An event related potential perspective. Ann Neurol 1982;11:599-607
163. Harris B, Oretti L, Lazarus J, et al. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid antibody positive women. Br J Psychiatry 2002;180:327-330
164. Harrison TS. Adrenal medullary and thyroid relationships. Physiol Rev 1964;44:161-85
165. Haupt M, Kurz A. Dementia in hypothyroidism. Fortschr Neurol Psychiatr 1993;58:175-7
166. Hauser P, Zametkin Aj, Martinez P, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. N Engl J Med 1993;328:997-1001
167. Hay J. The thyrotoxic heart with special reference to "masked hyperthyroidism". Lancet 1936;2:1377-8
168. Hein MD, Jackson IM. Review: thyroid function in psychiatric illness. Gen Hosp Psychiatry 1990;12:232-44

169. Heinik J. Hyperthyroidism and the organic anxiety syndrome. *Am J Psychiatry* 1986;143:1497-8
170. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1990; 112:840-849
171. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):144-58
172. Helfand M, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128-141
173. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1990 Jun 1;112(11):840-849
Henschke PJ, Pain RW. Thyroid disease in psychogeriatric population. *Age Ageing* 1977; 6:151-155
174. Hermann D, Heinz A, Mann K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction.* 2002 Nov;97(11):1369-81.
175. Hermann HT, Quarton GC. Psychological changes and psychogenesis in thyroid hormone disorders. *J Clin Endocr* 1965;25:327-38
176. Herridge CG, Abey Wickrama J. Acute iatrogenic hypothyroid psychosis. *Br Med J* 1969;3:154
177. Himwich CD, et al. Effect of thyroid medication on brain metabolism of cretins. *Am J Psychiatry* 1941-2;98:489-93
178. Hohmann D, Kahaly G, Warzelhan J. The effect of hyperlipidemia and hypothyroidism on auditory evoked brainstem responses. *HNO* 1990;38:446-50

179. Holder GE, Condon JR. Pattern visual evoked potentials and pattern electroretinograms in hypothyroidism. *Doc Ophthalmol* 1989;73:127-31
180. Hollender MH et al. Myxedema and psychosis. *Int Psych Clin* 1965;2:641-64
181. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499
182. Huang TS, Chang YC, Lee SH, et al. Visual, brainstem auditory and somatosensory evoked potential abnormalities in thyroid disease. *Thyroidology* 1989;1:137-142
183. Iacovides A, Fountoulakis K, Grammaticos P et al. Difference in symptom profile between generalized anxiety disorder and anxiety secondary to hyperthyroidism. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(1):71-81
184. Ibars MT, Diez JJ. Prevalence of thyroid dysfunction among the elderly. *Aten Primaria* 2005;35(6):329-30
185. Ingham SD, Nielsen JM. Thyroid psychoses: difficulties in diagnosis. *J Nerv Ment Dis* 1931;74:271-7
186. Israel Y, Orrego H: Hipermetabolic state and hipotoxic liver damage. *Recent Dev Alcohol* 1984, 2: 119-133
187. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8:951-956
188. Jadresic DP. Psychiatric aspects of hyperthyroidism. *J Psychosom Res* 1990;30:603-15
189. Jameison GR, Wall JH. Psychoses associated with hyperthyroidism. *Psychiatric Q* 1936;10:464-80

190. Jefferson JW. Haldol decanoate and thyroid disease. *J Clin Psychiatry* 1988;49(11):457-8
191. Jefferson JW, Marshall JR. Neuropsychiatric features of medical disorders. New York, Plenum Medical Book Co, 1981, p 145
192. Jellinek EH, Kelly RE. Cerebellar syndrome in mixedema. *Lancet* 1960;225-227
193. Jellinek EH. Neurological aspects of myxoedema. Oxford University, 1960
194. Joffe R, Segal Z, Singer W. Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy. *Am J Psychiatry* 1996;153:411-413
195. Joffe RT, Levitt AJ. The thyroid and depression. In: Joffe RT & Levitt AJ (eds.) *The thyroid axis and psychiatric illness*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1993. pp 195-253
196. Joffe RT, Singer W. Effect of tricyclic antidepressants on thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 1990;32:67-69
197. Joffe RT, Singer W. Effect of phenelzine on thyroid function in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1033-1035
198. Joffe RT, Swinson RP. Thyroid function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr J Univ Ott* 1988; 13:215-216
199. Joffe RT. Antithyroid antibodies in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:598-599
200. Joffe RT, Young LT, Cooke RG, Robb J. The thyroid and mixed affective states. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:131-132
201. Johnson WO. Psychosis and hyperthyroidism. *J Nerv Ment Dis* 1928;67:558-66
202. Jonas AD. Hypothyroidism and neurotic depression. *Amer Practit* 1952;3:103-5

203. Josephson AM, Mackenzie TB. Thyroid-induced mania in hypothyroid patients. *Br J Psychiatry* 1980;137:222-8
204. Kamijn S, Mehta KM, Pols HAP et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-7
205. Karnosh LJ & Scout RE. Psychosis of myxedema. *Am J Psychiatry* 1935;91:1262-74
206. Kasper S, Sack DA, Wehr TA, et al. Nocturnal TSH and prolactin secretion during sleep deprivation and prediction of antidepressant response in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 1988;24:631-641
207. Kastin AJ, Ehrensing RH, Schalach DS, et al. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropine-releasing hormone. *Lancet* 1972;2:720-742
208. Kathol RG, Delahunt J. The relationship of anxiety and depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry* 1986;8:23-28
209. Kathol RG, Turner R, Delahunt J. Depression and anxiety associated with hyperthyroidism: response to antithyroid therapy. *Psychosomatics* 1986;27:501-505
210. Katzenelbogen S, Luton FH. Hyperthyroidism and psychobiological reactions. *Am J Psychiatry* 1935;91:969-81
211. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-84
212. Ketter TA, Andreason PJ, George MS, et al. Reduced resting frontal lobe cerebral blood flow in mood disorders, in New Research Program and Abstracts, 146th Annual

Meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC, APA, 1993, p 135

213. Khedr EM, Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiology* 2000;41(2):88-94
214. Khuan TC. Psychoses associated with thyrotoxicosis: a retrospective study of twenty cases. *Med J Malaysia* 1985; 40:247-51
215. Kirkegaard C, Faber J. Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;96:199-207
216. Kirkegaard C, Faber J. Free thyroxine and 3,3',5-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:166-172
217. Kirov G, Georgieva L, Nikolov I, Zammit S, Jones G, Poriázova N, Tolev T, Owen R, Jones S, Owen MJ. Association analysis of the HOPA12bp polymorphism in schizophrenia and manic depressive illness. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;118(1):16-9
218. Klein I. Metabolic, physiologic and clinical indices of thyroid function. In Wegner & Ingbar's *The Thyroid: A fundamental and Clinical Text*. Edited by Braverman LE, Utiger RD. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 486-492
219. Kleinschmidt HJ, Waxenberg S. Psychophysiology and psychiatric management of thyrotoxicosis: A two-year follow-up study. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1956;23:131-53

220. Kline NS, Blair J, Cooper TB, et al. A controlled seven year study of endocrine and other indices in drug treated chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1968;206:7-75
221. Kramer MS, Boivin JF. Toward an “unconfounded” classification of epidemiologic research design. *J Chron Dis*. 1987;40(7): 683-688
222. Kramlinger KG, Gharib H, Swanson DW et al. Normal serum thyroxine values in patients with acute psychiatric illness. *Am J Med* 1983;76:799-802
223. Krausz Y, Freedman N, Lester H, et al. Regional cerebral blood flow in patients with mild hypothyroidism. *J Nucl Med* 2004;45(10):1712-15
224. Kronfol Z, Hamsher K, Digre K et al. Depression and hemisphere functions: Changes associated with unilateral ECT. *Br J Psychiatry* 1978;132:560-7
225. Kung AW, Janus ED. Thyroid dysfunction in ambulatory elderly Chinese subjects in an area of borderline iodine intake. *Thyroid* 1996;6:111-4
226. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry* 2002;51:305-11
227. Kusalic M. Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. *Neuropsychobiology* 1992;25:177-81
228. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med* 2000 Jun 12;160(11):1573-5
229. Lader MH, Wing L. Habituation of the psycho-galvanic reflex in patients with anxiety states and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27:210-15

230. Lader MH. The effect of cyclobarbitone on the habituation of the psycho-galvanic reflex. *Brain* 1964;87:321-5
231. Lahey FH. Apathetic thyroidism. *Ann Surg* 1931b;93:1026-30
232. Lahey FH. Non-activated (apathetic) type of hyperthyroidism. *New Eng J Med* 1931a;204:747-8
233. Lai CL, Tai CT, Liu RT, et al. A longitudinal study of central and peripheral nerve conduction in hypothyroid rats. *J Neurol Sci* 1997;148:139-45
234. Lansing RW, Trinell JB. Electroencephalographic changes accompanying thyroid deficiency in man. *J Clin Endocr* 1963;23:470-80
235. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland, in textbook of Endocrinology. Edited by Wilson JD, Foster DW. Philadelphia, PA, WB saunders, 1992, pp357-487
236. Lavis VR. Psychiatric manifestations of endocrine disease in the elderly, in Levenson AF, Hall RCW (eds): Ageing. Vol 14: Neuropsychiatric disease in the elderly. New York, Raven Press 1981,pp 59-81
237. Lazarus A, Jaffe R. Resolution of thyroid-induced schizophreniform disorder following subtotal thyroidectomy: Case report. *Gen Hosp Psychiatry* 1986;8:29-31
238. Lazarus JH, Bennie JR, Chalmers RJ, Crockett G. Lithium therapy and thyroid function: a long term study. *Psychol Med* 1981; 11: 85-92.
239. Lederbogen F, Hermann D, Hewer W, Henn FA. Thyroid function test abnormalities in newly admitted psychiatric patients residing in an iodine-deficient area: patterns and clinical significance. *Acta Psychiatr Scand* 2001 Oct;104(4):305-10
240. Lee S, Chow CC, Wing YK et al. Mania secondary to thyrotoxicosis. *Br J Psychiatry* 1991;159:712-713

241. Lesser IM, Rubin RT, Lydiard RB, et al. Past and current thyroid function in subjects with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:473-476
242. Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a re-evaluation. *Am J Med* 1971;50:413-420
243. Levine RJ, et al. Studies on the metabolism of aromatic amines in relation to altered thyroid function in man. *J Clin Endocr* 1962;22:1242-50
244. Levitte SS. Coexistent hypomania and severe hypothyroidism. *Psychosomatics* 1993;34:96-97
245. Levy RP, Jensen JB, Laus VG et al. Serum thyroid hormone abnormalities in psychiatric disease. *Metabolism* 1981; 30: 1060-1064.
246. Lewis T. Neurocirculatory asthenia and its management. *Mil Surg* 1918;42:409
247. Libow LS, Durell J. Clinical studies on the relationship between psychosis and the regulation of thyroid gland activity. *Psychosom Med* 1965;28:377-82
248. Lidz T, Whitehorn JC. Psychiatric problems in thyroid clinic. *J Am Psychiat Assoc* 1949;139:698-701.
249. Lidz T, Whitehorn JC. Psychiatric problems in thyroid clinic. *JAMA* 1949;139:698-701
250. Lindemann CG, Zitrin CM, Klein DF: Thyroid dysfunction in phobic patients. *Psychosomatics* 1984 ; 25: 603-606
251. Livingston PH. A study in thyroid heart disease with notes on masked hyperthyroidism. *J Tenn Med Ass* 1941;34:344-8
252. Logothetis J. Psychotic behavior as the initial indicator of adult myxedema. *J Nerv Ment Dis* 1963;136:561-8

253. MacCrimmon DJ, Wallace JE, Goldberg WM, et al. Emotional disturbance and cognitive deficits in hyperthyroidism. *Psychosom Med* 1979;41:331-40
254. Mackeezie TB, Popkin MK. Organic anxiety syndrome. *Am J Psychiatry* 1983;140:342-44
255. Madison L, Sensenbach W, Ochs L. Effect of hyperthyroidism and myxedema upon cerebral blood flow and metabolism. *Am J Med* 1951;11:246
256. Magliozzi JR, Maddock RJ, Gold AS et al. Relationships between thyroid indices and symptoms of anxiety in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5(2):111-116
257. Mahendran R. Hypomania in a patient with congenital familial hypothyroidism and mild mental retardation. *Singapore Med J* 1999;40:425-7
258. Malmö RB. Activation: A neuropsychological dimension. *Psychol Rev* 1959a;66:367-371
259. Malmö RB. Anxiety and behavioural arousal. *Psychol Rev* 1959b;64:276-80
260. Malmquist CP, Kincannon JC. Psychiatric and psychological aspects of myxedema. *Dis Nerv Syst* 1960; 21:529-32
261. Mandelbrote BM, Wittkower ED. Emotional factors in Graves' disease. *Psychosom Med* 1955;17:109-123
262. Marangell LB, Callahan AM, George MS, et al. Effects of intrathecal protirelin in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1997a;54:214-222
263. Marangell LB, Callahan AM. Mood disorders and the thyroid axis. *Curr Opin Psychiatry* 1998;11(1):67-70

264. Marangell LB, Ketter TA, George MS, et al. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry* 1997b;154:224-30
265. Mason JW, Kennedy JL, Kosten TR, Giller EL. Serum thyroxine levels in schizophrenic and affective disorder diagnostic subgroups. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:351-358
266. Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE, et al. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 1992;42:1791-1797
267. Mazzaferri EL, Skillman TG. Thyroid storm: a review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine. *Arch Intern Med (Chicago)* 1969; 124:684-690
268. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4585-90
269. McGaffee J, Barnes MA, Lippmann S. Psychiatric presentations of hypothyroidism. *Am Fam Physician* 1981;23:129-33
270. McGee RR, Whitaker RL, Tullis IF. Apathetic thyroidism: review of the literature and report of four cases. *Ann Intern Med* 1959;50:1418-32
271. McIntyre JS, Romano J. Is there a stethoscope in the house (and is it being used)? *Arch Gen Psychiatry* 1977, 34:1147-1151
272. McLarty DG, Alexander WD, Harden RMcG, Robertson JWK. Self limiting episodes of recurrent thyrotoxicosis. *Lancet* 1971; i: 6-9.
273. McLarty DG, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG et al. A study of thyroid function in psychiatric inpatients. *Am J Psychiat* 1978;133:211-18.

274. McMillan TM, Wendkos M. Some of the typical manifestations of hyperthyroidism which obscure its diagnosis with observations on some of the cardiac features of this condition. *Int Clin* 1937; 3:213-6
275. Mendez-Hoyos HL, Manzanilla L, Mauro T. Thyrotoxic psychopathies. Chicago, Yearbook Publishers, Inc. 1957-1958, pp100-101
276. Mennemeier M et al. Memory, mood and measurement in hypothyroidism. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:822-31
277. Miller R, Arbor A. Mental symptoms from myxedema. *J Lab Clin Med* 1952;40:267-70
278. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian national breast cancer screening study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1459-1476
279. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian national breast cancer screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1477-1488
280. Miyawaki E, and Brett A. Thyroid Function Testing in Clinical Psychiatry .*Hosp Comm Psychiat* 1988; 39: 830-831.
281. Mochlig RC. *Endocrinology* 1927;11:229
282. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993;71:367-371
283. Mott FW. War neuroses and shell-shock. London, 1919
284. Murray IPC. *Lancet* 1958;ii:768

285. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;30:123-128
286. Myers DH, Carter RA, Burns BH, et al. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychol Med* 1985;15:55-61
287. Nemeroff CB, Simons JS, Haggerty JJ Jr, et al. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:840-843
288. Nemeroff CB. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: Focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry* 1989;5:13-20
289. Nicholson G, Liebling DI, Hall RA. Thyroid dysfunction in female psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1976, 129:236-238.
290. Nickel SN, Frame B. Neurological manifestations of myxedema. *Neurology* 1958;8:511-7
291. Nieman A. Electroencephalography in hypothyroidism. 1958; M.D. Thesis, Liverpool University
292. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, et al. A double-blind cross-over 12 month study of L-thyroxine of women with "subclinical" hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;29:63-76
293. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Linqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet* 1993; 341: 973-978
294. O'Brien D, Harris PWR. Cerebral-cortex perfusion rates in myxedema. *Lancet* 1968;1:1170-2

295. Oatridge A, Barnard ML, Puri BK, et al. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1539-44
296. Olivarius BDEF, Roder E. Reversible psychosis and dementia in myxedema. *Acta Psychiatr Scand* 1970;46:1-13
297. Oomen HAPC, Schipperijn AJM, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:215-223
298. Oppenheimer BS, Rothschild MA. Psychoneurotic factor in the “irritable heart” of soldiers. *Br Med J* 1918;2:29-31; also in *JAMA* 1918;70:1619
299. Ord WM. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the “cretinoid” affection occasionally observed in middle-aged women. *Med Chir Trans* 1878;61:57
300. Ordas DM and Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia? *Ann Clin Psychiatry* 1995;7(4):161-5
301. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA. Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorders or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1988;145:1428-30
302. Osler W. An acute myxedematous condition with tachycardia, glycosuria, melaena, mania and death. *J Nerv Ment Dis* 1899;26:65
303. Osterweil D, et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:325-35

304. Othman SS, Abdul Kadir K, Hassan J, Hong GK, Singh BB, Raman N. High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1995;28 (4):620-4
305. Ozata M, Ozkardes A, Corakci A, et al. Subclinical hypothyroidism does not lead to alterations either in peripheral nerves or in brainstem auditory evoked potentials (BAEPs). *Thyroid* 1995;5:201-205
306. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77-83
307. Parker PE, Walter-Ryan WG, Pittman CS et al. Lithium treatment of hyperthyroidism and mania. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:264-6
308. Parry CH. *Collected Works*. Vol. 1, p.478. London: Underwood, 1825
309. Peabody CA, Thornton JE, Tinklenberg JR. Progressive dementia associated with thyroid disease. *J Clin Psychiatry* 1986;47(2):100
310. Peabody FW, Yearn JT, Tompkins EH. The basal metabolism in cases of the "irritable heart of soldiers". *Med Clin North Am* 1918;2:507
311. Peake R. Recurrent apathetic hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1981;141:258-60
312. Perrild H, Hansen JM, Arnling K et al. Intellectual impairment after hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;112:185-91
313. Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Nystrom E. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med*. 1991; 229:407-13

314. Petitti, D.B.: Meta-analysis, Decision Analysis, and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. Oxford, Oxford University Press, 1994, pp. 15–34
315. Philibert RA, Sandhu HK, Hutton AM, Wang Z, Arndt S, Andreasen NC, Crowe R, Wassink TH. Population-based association analyses of the HOPA12bp polymorphism for schizophrenia and hypothyroidism. *Am J Med Genet* 2001 Jan 8;105(1):130-4
316. Pitts FN, Guze SB. Psychiatric disorders and myxedema. *Am J Psychiatry* 1961;118:142-7
317. Pomeranze J, King E. Psychosis as first sign of thyroid dysfunction. *Geriatrics* 1966;21:211-12
318. Popkin MK, Mackenzie TB. Psychiatric presentations of endocrine dysfunction, in Hall RCW (ed): Psychiatric presentations of medical illness. New York, Spectrum Books 1980;pp 142-3
319. Porier MF, Loo H, Galinowski A. Sensitive assay of thyroid stimulating hormone in depressed patients. *Psychiatry Res* 1995;57:41–48
320. Porterfield SP, Heindrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14:94-106
321. Prange AJ Jr, Haggerty JJ Jr, Browne JL et al: Marginal hypothyroidism in mental illness: preliminary assessments of prevalence and significance, in Neuropharmacology. Edited by bunney WE, Hippus H, Laakmann G et al. Blin, Springer-Verlag,1990, pp 352-361

322. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP, Moe KE, Borson S, Toivola B, Merriam GR, Larsen LH, Reed HL. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54A(3):M111-6
323. Rao SN, Katiyar BC, Nair KRP, et al. Neuromuscular status in hypothyroidism. *Acta Neurol Scand* 1980;61:167-77
324. Rawson RW, et al. 1-Tri-iodothyronine versus L-thyroxine: a comparison of their metabolic effects in human myxedema. *Am J Med Sci* 1953;226:405-11
325. Reiss M, Hamphill RR, Maggs R et al. The significance of the thyroid in psychiatric illness and treatment: routine examination with a radioactive tracer method. *Br Med J* 1953;1:906-10
326. Reitan RM. Intellectual functions in myxedema. *Arch Neurol Psychiatry* 1953;69:436-449
327. Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998;317:307-312
328. Reus VI, Berlant J, Galante M, et al. Autoimmune tiroiditis in female depressives. 41st Annual Meeting, Society of Biological Psychiatry, Washington, D.C.
329. Reus VI, Gold P, Post R. Lithium-induced thyrotoxicosis. *Am J Psychiatry* 1979;136:724-725
330. Richardson A. Screening and the number needed to treat. *J Med Screen.* 2001;8(3):125-7
331. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Milano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 1999;22:693-7

332. Robbins LR, Vinson DB. Objective psychologic assessment of the thyrotoxic patient and the response to treatment: Preliminary report. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:120-129
333. Roca RP, Blackman MR, Ackerley MB, Harman SM, Gregerman RI. Thyroid hormone elevations during acute psychiatric illness: Relationship to severity and distinction from hyperthyroidism. *Endocr Res* 1990;16:415-47
334. Rockey P, Griep R. Behavioral disfunction in hyperthyroidism: improvement with treatment. *Arch Intern Med* 1980;140:1194-7
335. Rogers MP, White K, Warshaw MG et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders. *Int J Psychiatry Med* 1994;24(1):83-96
336. Rosser R. Thyrotoxicosis and lithium. *Br J Psychiatry* 1976;128:61-66
337. Roy-Byrne PP, Joffe RT, Uhde TW, et al. Effects of carbamazepine on thyroid function in affectively ill patients: clinical and theoretical implications. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1150-1153
338. Rullo FR, Alan FN. Psychosis resulting from myxoedema. *JAMA* 1958; 168:890-1
339. Ryan WG, Roddman RF, Grizzle WE. Thyroid function screening in newly admitted psychiatric inpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1994 6(1):7-12
340. Sanders V. Neurologic manifestations of myxedema. *New Engl J Med* 1962;266:547-52
341. Sandhu HK, Sarkar M, Turner BM, Wassink TH, Philibert RA. Polymorphism analysis of HOPA: a candidate gene for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123(1):33-8
342. Sattler H. Die Basedowische Krankheit. Leipzig, L. Engleman, 1909

343. Savage GH. Myxoedema and its nervous symptoms. J Ment Sci 1880;25:517
344. Savin CT, Chopra D, Azizi F, et al. The aging thyroid: increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979;242:247-50
345. Scheinberg P, Stead EA, Brannon ES, et al. Correlative observations on cerebral metabolism and cardiac output in myxedema. J Clin Invest 1950; 29:1139-46
346. Scheinberg P, Stead EA. Cerebral metabolism in hyperthyroidism and myxedema, abstracted. Fed Proc 1950;9:113
347. Scheinberg P. Cerebral circulation and metabolism in hyperthyroidism. J Clin Invest 1950;29:1010-1013
348. Schildkraut JJ, Kety SS. Biogenic amines and emotion. Science 1967;156:21-30
349. Schon M, Sutherland AM, Rawson RW. Hormones and neuroses: the psychological effects of thyroid deficiency. Proceedings of III World Congress in Psychiatry, Montreal: McGill University Press 1961
350. Schou M, Amdisen A, Jensen SE, Olsen T. Occurrence of goitre during Lithium treatment. Br Med J, 1968;iii:710-713
351. Schwartz JM, Baxter LR, Mazziotta JC, et al. The differential diagnosis of depression: relevance of positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism to the bipolar-unipolar dichotomy. JAMA 1987;258:1368-1374
352. Segerson TP, Kauer J, Wolfe HC, et al. Thyroid hormones regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. Science 1987;238:78-80
353. Sensenbach WL, et al. The cerebral circulation and metabolism in hypothyroidism and myxedema. J Clin Invest 1954;33:1434-40

354. Sheline Y, Kehr C. Cost and utility of routine admission laboratory testing for psychiatric Inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12:329-34
355. Siddiqui SA. Laboratory assessment of thyroid disorder. *Hospital Update* 1978; 4:87-89
356. Sim K, Chong SA, Chan YH, Lum WM. Thyroid dysfunction in chronic schizophrenia within a state psychiatric hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31(5):641-4
357. Smigan L, Wahlin A, Jacobson L, et al. Lithium therapy and thyroid function tests: A prospective study. *Neuropsychobiology* 1984;11:39-43
358. Smith CD, Ain KB. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1995;345:619-20
359. Smith CK, Barish J, Correa J, et al. Psychiatric disturbance in endocrinologic disease. *Psychosom Med* 1972;34:69-86
360. Smith TA, Bovaird D. Irritable heart or effort syndrome. *Am J Med Sci* 1918;156:872-887
361. Snyder R. Problems of psychological differential diagnosis associated with hypothyroidism. *J Clin Psychol* 1961;17:232-4
362. Sokoloff L, Wechsler LR, Balls K, et al. The relation of the cerebral O₂ consumption to the total body metabolism in hyperthyroidism. *J Clin Invest* 1950;29:847
363. Sokoloff L, Wechsler LR, Mangold R, et al. Cerebral blood flow and oxygen consumption in hypothyroidism before and after treatment. *J Clin Invest* 1953; 32:202-208

364. Sokoloff L. Action of thyroid hormones and cerebral development. *Amer J Dis Child* 1967;114:498-506
365. Sokolov ST, Kutcher SP, Joffe RT. Changes in thyroid hormone levels associated with desipramine response in adolescent depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:1053-1063
366. Sokolov ST, Lewitt AJ, Joffe RT. Thyroid hormone levels before unsuccessful antidepressant therapy are associated with later response to T3 augmentation. *Psychiatry Res* 1997;69:203-206
367. Soloman MJ, McLeod RS. Periodic health examination, 1994 update: 2. Screening strategies for colorectal cancer. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 1961-1970
368. Sonino N, Fava GA. Psychological aspects of endocrine disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:1-7
369. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, et al. Persistent psychological distress in patients treated for endocrine disease. *Psychother Psychosom* 2004;73(2):78-83
370. Sox HC, Margulies I, Sox CH. Psychologically mediated effects of diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1981; 95:680-685
371. Spencer CA, Eigen A, Duda M, Shen D, Qualls S, Weiss S et al. Sensitive TSH tests -specificity limitations for screening for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987;33:1391-1396
372. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60

373. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:773-82
374. Spratt DI, Pont A, Miller MB et al. Hyperthyroxinemia in Patients with Acute Psychiatric Disorders. *Am J Med* 1982;73:41-8
375. Stancer HC, Persad E. Treatment of intractable rapid cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:311-2
376. Stein MB, Uhde TW. Autoimmune thyroiditis and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:259-60
377. Stern RA, Prange AJ Jr. Neuropsychiatric aspects of endocrine disorders. In: Kaplan, HI and Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*/VI. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. pp 241-51
378. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996;42:188-92
379. Stoll WA, Brack KE. Diagnostic and therapeutic experiences in institutionalized patients with thyroid disturbances. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1957;133:167-190
380. Stoney FA. On the connexion between "soldier's heart" and hyperthyroidism. *Lancet* 1916;1:777-780
381. Sundbeck G, Jagenburg R, Johansson PM, Eden S, Lindstedt G. Clinical significance of low serum thyrotropin concentration by chemiluminometric assay in 85-year-old women and men. *Arch Intern Med* 1991;151:549-56
382. Tachman ML, Guthrie GP Jr. Hypothyroidism: Diversity of presentation. *Endocr Rev* 1984;5:456-65

383. Taylor JW. Depression in thyrotoxicosis. *Am J Psychiatry* 1975;132(5):552-3
384. Taylor MA, Abrams R, Gaztanage P. Manic-depressive illness and schizophrenia: A partial validation of Research Diagnostic Criteria utilizing neuropsychological testing. *Compr Psychiatry* 1975; 16:91-96
385. Taylor MA, Greenspan B, Abrams R. Lateralized neuropsychological dysfunction in affective disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1979;136:1031-4
386. Thomas FB, Mazzaferi EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. *Ann Intern Med* 1970;72:679-685
387. Thomson JA, Wilson R, Pearson C, Burnett AK, McKillop JH. The use of a fluorescence activated cell sorter (FACS) to determine T cell subsets in Graves' patients with and without ophthalmopathy. *J Endocrinol* 1986;108(Suppl):168
388. Timiras PS, Nzekwe EU. Thyroid hormones and nervous system development. *Biol Neonate* 1989;55:376-85
389. Tonks CM. Mental illness in hypothyroid patients. *Br J Psychiatry* 1964;110:706-710
390. Torres CF, Moxley RT. Hypothyroid neuropathy and myopathy: Clinical and electrodiagnostic longitudinal findings. *J Neurol* 1990;237:271-4
391. Treadway CR, et al. Myxedema psychosis: clinical and biochemical changes during recovery. *J Psychiatr Res* 1967;5:289-96
392. Tremont G, Stern RA. Use of thyroid hormone to diminish the cognitive side-effects of psychiatric treatment. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(2):273-280
393. Trzepacz PT, McCue M, Klein I et al. A psychiatric and neuropsychiatric study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1988;10:49-55

394. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977;7(6):481-93
395. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al. The incidence of thyroid disorders in the community: the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977;7:481-493
396. Tunbridge WMG, Brevis M; French JM, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J 1981;282:258-262
397. Tunbridge WMG, Caldwell G. The epidemiology of thyroid diseases, in The Thyroid Gland. Edited by Braverman LE, Utiger RD. Philadelphia, PA, JB Lippincott, 1991, pp 578-587
398. Turner TH. Agoraphobia and hyperthyroidism. Br J Psychiatry 1984;145:215-216
399. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Thyroid Disease, 2004. Acceso online el 18 de junio de 2006 en: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsthyr.htm>
400. Utiger RD. The thyroid: physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, (eds.) Endocrinology and metabolism, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995:435-519
401. Uyematsu S. A case of myxedematous psychosis. Arch Neurol Psychiatr 1920;2:252-76
402. Vanasse M, Fischer C, Berthezene F, et al. Normal brain stem evoked potential in adult hypothyroidism. Laryngoscope 1989;99:302-6
403. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty- year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995, 43:55-68

404. Vandoolaeghe E, Maes M, Vandevyvere J, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 1997;43:143-150
405. Villani S, Weitel WD. Secondary mania. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:1031
406. Volpe R. Rational use of thyroid function tests. *Crit Rev Lab Sci* 1997; 34 (5): 405-438.
407. Waldstein SS, Slodki SJ, Kaganiec GI, et al. A clinical study of thyroid storm. *Ann Intern Med* 1960; 52:626-642
408. Waldstein SS. Thyroid-catecholamine interactions. *Ann Rev Med* 1966; 17:123-132
409. Wallace J, MacCrimmon D, Goldberg W. Acute hyperthyroidism: Cognitive and emotional correlates. *J Abnorm Psychol* 1980;89:519-27
410. Walter-Ryan WG; Fahs JJ. The problem with parsimony: mania and hyperthyroidism. *J Clin Psychiatry* 1987;48:289-90
411. Wang c, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26 (1): 189-218.
412. Warfield LM, Smith FM. Studies on irritable heart. Etiology of irritable heart. *J Lab and Clin Med* 1919;5:75
413. Wayne EJ. Diagnosis of thyrotoxicosis. *Br Med J* 1954;1:411-9
414. Weckowicz TE, Tam CI, Mason J, et al. Speed in test performance in depressed patients. *J Abnorm Psychol* 1978;87:578-582
415. Wegener H. Myxödem und Psychose. *Z Ges Neurol Psychiat* 1933;143:542-55
416. Wehr T, Goodwin F. Rapid-cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch gen Psychiatry* 1979;36:555-559

417. Weingarten K. Über neurologische Komplikationen beim Myxödem. Wien Klin Wschr 1960;72:608-11
418. Weller MP. Agoraphobia and hyperthyroidism. Br J Psychiatry 1984;144:553-554
419. Westphal SA. Unusual presentations of hypothyroidism. Am J Med Sci 1997;314(5):333-7
420. White AJ, Barraclough B. Thyroid Disease and mental illness: A study of thyroid disease in psychiatric admissions. J Psychosom Res 1988;32:99-106
421. White AJ, Barraclough B. Benefits and problems of routine laboratory investigations in adult psychiatric admissions. Br J Psychiatry 1989;155:65-72.
422. White EW. Lancet 1884;i:974
423. Whitwell JR. The nervous element in myxoedema. Br Med J 1892;1:430-2
424. WHO. Mental disorders: Glossary and guide to their classification in accordance with the ninth revision of the International Classification of Diseases. Geneva: WHO, 1978
425. Whybrow PC, Bauer M. Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism, in Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th Edition. Braverman LE, Utiger Rd (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000a, pp 837-842
426. Whybrow PC, Coppen A, Prange AJ Jr., et al. Thyroid function and the response to liothyronine in depression. Arch Gen Psychiatry 1972;26:242-5
427. Whybrow PC, Prange AJ, Treadway CR. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. Arch Gen Psychiatry 1969;20:48-63

428. Whybrow PC, Prange AJ. A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction. Arch Gen Psychiatry 1981;38:106-13
429. Whybrow PC. Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, (eds.) The thyroid, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co.;1991:1078-83
430. Whybrow PC. Behavioural and psychiatric aspects. In: Werner's The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text. Ingber SH, Braverman LE (eds.) 5th Edn. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1986.
431. Whybrow PC. Sex differences in thyroid axis function: relevance to affective disorder and its treatment. Depression 1995;3:33-42
432. Wiesel C. Psychosis with myxedema. J Ky Med Assoc 1952;50:395-7
433. Wilson R, McKillop JH, Crockett GT. The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1991;34:357-61
434. Wilson IC, Prange AJ, Lara PP, et al. THR (Lopremone): psychobiological responses of normal women. I. Subjective experiences. Arch gen Psychiatry 1973;29:15-21
435. Wilson WP, Johnson JE, Smith RB. Affective change in thyrotoxicosis and experimental hypermetabolism. From Recent advances in Biological Psychiatry, New York: Plenum Press, Inc., 1962.
436. Wittkower ED, Warnes H. Psychosomatic Medicine: its Clinical Applications. New York: Harper and Row, 1977
437. Wolseley-Lewis H. The mental state in myxoedema. Lancet 1904;1:1117-8

438. Woodbury MS. The psycho-neurotic syndrome of hyperthyroidism. *J Nerv Ment Dis* 1918;47:401-10
439. Woolf PD, Nichols D, Porsteinsson A, Boulay R. Thyroid evaluation of hospitalized psychiatric patients: the role of TSH screening for thyroid dysfunction. *Thyroid*. 1996 Oct;6(5):451-6.
440. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, et al. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:538-543
441. Yazici K, Yazici AE, Taneli B. Different neuroendocrine profiles of remitted and nonremitted schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(3):579-84
442. Yozawitz A, Bruder G, Sutton S, et al. Evidence for right hemisphere dysfunction in affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1979;135:224-37
443. Zeitlhofer J, Saletu B, Stry J et al. Cerebral function in hyperthyroid patients. *Neuropsychobiology* 1984;11:89-93
444. Ziegler LH. Psicosis associated with myxoedema. *J Neurol Psychopath* 1930-31;11:20-7

8 ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

Tabla 1. Grados del hipotiroidismo.....	11
Tabla 2. Valores normales de las hormonas tiroideas-pituitarias.....	16
Tabla 3. Anticuerpos antitiroideos en pacientes con trastornos afectivos.....	46
Tabla 4. Características de la unidad de hospitalización 2004.....	83
Tabla 5. Casuística de la unidad de hospitalización 2004.....	84
Tabla 6. Valores de referencia para la TSH, T3, T4 y T4-l.	86
Tabla 7. Total de ingresos en la planta de psiquiatría y controles seleccionados en neurología con hormonas tiroideas	95
Tabla 8. Total de pacientes ingresados en la planta de psiquiatría y controles seleccionados en neurología con hormonas tiroideas.....	95
Tabla 9. Pacientes con alteraciones clínicas en la planta de psiquiatría y controles seleccionados en neurología con hormonas tiroideas, entre paréntesis códigos CIE-9MC correspondientes.....	95
Tabla 10. Pacientes seleccionados que forman parte del estudio.....	96
Tabla 11. Pacientes seleccionados y número de ingresos por paciente	96
Tabla 12. Distribución por sexos de los casos (psiquiatría) y los controles (neurología)...	98
Tabla 13. Edades del grupo de los casos y del grupo control.	99
Tabla 14. Diagnósticos psiquiátricos de los pacientes del Servicio de Psiquiatría.....	100
Tabla 15. Valores medios de TSH y T4 libre de los pacientes del Servicio de Neurología (controles) y Psiquiatría (casos).	102
Tabla 16. Distribución de las alteraciones analíticas de la TSH en casos y controles.	102
Tabla 17. Distribución de las alteraciones analíticas de la TSH en casos y controles.	102

Tabla 18. Pacientes con alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en el grupo de los casos y en el grupo control.....	103
Tabla 19. Prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en hombres y mujeres en el servicio de Neurología.	104
Tabla 20. Prevalencia de alteraciones analíticas o clínicas tiroideas en hombres y mujeres en el servicio de Psiquiatría.9918	104
Tabla 21. Diagnósticos psiquiátricos y alteraciones analíticas o clínicas tiroideas.....	107
Tabla 22. Odds ratio para las variables incluidas en el modelo de regresión logística.	108
Tabla 23. Numero necesario de screening (NNS), costes directos de las pruebas de screening, y costes para detectar 1 caso de alteración analítica	112
Tabla 24. Estudios rutinarios de patología tiroidea en ingresos psiquiátricos.....	120
Tabla 25. Recomendación N° 6. Ensayos para evaluar la función tiroidea en pacientes hospitalizados con enfermedad no tiroidea (ENT). National Academy of Clinical Biochemistry (Demers & Spencer, 2002).	132
Ilustración 1. Situación del área 6 de Madrid.....	81
Ilustración 2. Localización y tamaño poblacional de los distritos del área 6.....	82
Ilustración 3. Pirámide de población del área 6.....	83
Ilustración 4. Distribución por edades de los pacientes del Servicio de Neurología.....	99
Ilustración 5. Distribución por edades de los pacientes del Servicio de Psiquiatría	100